

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1909-1910. — N° 102.

Travail du Laboratoire de Parasitologie et de la
Clinique de l'Antiquaille

LA

RÉACTION DE WASSERMANN

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 26 Juillet 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre-Édouard-Valentin HUTEAU

Né à Toul (Meurthe-et-Moselle), le 25 juin 1883.



MALOINE, ÉDITEUR

LYON

Rue de la Charité, 6

PARIS

Rue de l'École-de-Médecine, 25

1910

LA
RÉACTION DE WASSERMANN

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1909-1910. — N° 102.

Travail du Laboratoire de Parasitologie et de la
Clinique de l'Antiquaille

LA

RÉACTION DE WASSERMANN

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 26 Juillet 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre-Édouard-Valentin HUTEAU

Né à Toul (Meurthe-et-Moselle), le 25 juin 1883.



MALOINE, ÉDITEUR

LYON

Rue de la Charité, 6

PARIS

Rue de l'École-de-Médecine, 25

1910



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.		TEISSIER.
Clinique obstétricale et Accouchements.		BARD.
Clinique ophtalmologique		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants		ROLLET.
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS.
Physique médicale.		PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL.
Chimie organique et Toxicologie.		POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique.		CLUZET.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ
Anatomie.		X...
Anatomie générale et Histologie.		BEAUVISAGE
Physiologie		GUIART.
Pathologie interne.		TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT.
Anatomie pathologique		MORAT.
Médecine opératoire.		ROQUE.
Médecine expérimentale et comparée.		COLLET.
Médecine légale		PAVIOT.
Hygiène.		POLLOSSON (M.)
Thérapeutique.		ARLOING.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.)
		PIC.
		FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.	MM	DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx		LANNOIS.
Pathologie externe		VALLAS.
Maladies des voies urinaires.		ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Propédeutique chirurgicale	MM.	BERARD,	agrégé
Propédeutique de gynécologie		CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile.		NOYE-JOSSERAND,	—
Accouchements		COMMANDEUR,	—
Matière médicale		MOREAU,	—
Embryologie.		REGAUD,	—
Anatomie topographique.		PATEL,	—

AGRÉGÉS

MM	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	REGAUD.	J. LEPINE.	LATARJET, ch
SAMBUC.	COMMANDEUR.	LESIEUR.	BÉRIEL, ch...
COURMONT (P.)	GAYET.	MARTIN (EL).	BRETIN, ch...
CHATIN.	MOREL.	LAROYENNE.	THEVENOT, ch...
VILLARD.	NEVEU-LEMAIRE.	VORON.	
TIXIER.	PATEL.	NOGIER.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. NICOLAS, Président ; LANNOIS, Assesseur ;

MM. NEVEU-LEMAIRE et LESIEUR, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

*Dans ce modeste travail que je vous
dédie, voyez seulement l'expression
de ma reconnaissance pour l'affection
dont vous m'avez toujours entouré.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. NICOLAS

Professeur de clinique dermatologique et de syphiligraphie à l'Antiquaille

*Qui a bien voulu accepter la présidence
de notre thèse. Nous tenons à l'en re-
mercier ici et à l'assurer de notre
profonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUIART

Professeur de parasitologie à la Faculté

*Qui a bien voulu nous ouvrir les portes
de son laboratoire. Nous le remer-
cions de son bienveillant accueil.*

*Les Docteurs Ch. LAURENT et Ch. GARIN à qui revient
l'idée première de ce travail ont droit à tous nos remerciements,
nous sommes heureux de les assurer ici de notre sincère amitié.*

Au terme de nos études, nous tenons à adresser à nos premiers maîtres de l'Ecole de Clermont-Ferrand, l'expression de notre sincère attachement. MM. les docteurs BOUSQUET, DU CAZAL, MAURIN, BILLARD, DIEULAFÉ et DIONIS DU SÉJOUR, par leur dévouement et leur bienveillance, ont contribué pour une large part à notre éducation médicale.

Nous devons une reconnaissance particulière à tous nos maîtres de la Faculté et des hôpitaux de Lyon. C'est pour nous un devoir de remercier MM. les professeurs agrégés BÉRARD et GAYET, chirurgiens des hôpitaux, MM. les docteurs MOUISSET, LYONNET et BARJON, médecins des hôpitaux.

Les docteurs Ch. LAURENT et Ch. GARIN ont pris à ce travail une part importante. Nous avons eu maintes fois recours à leurs conseils éclairés qui ont largement facilité notre tâche.

MM. les docteurs BEANC, GEREST et DESCOS, dont nous fûmes l'interne aux hospices civils de Saint-Etienne, ont sans cesse été pour nous des maîtres dévoués; nous les remercions bien vivement de la sympathie qu'ils nous ont toujours témoignée.

Enfin, que tous nos amis de l'internat soient persuadés que nous n'oublierons jamais les jours heureux passés avec eux à l'hôpital de Bellevue.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LA RÉACTION DE WASSERMANN

Travail du laboratoire de parasitologie et de la clinique de l'Antiquaille

PRINCIPE. — TECHNIQUE. — VALEUR.

Principes généraux des sérodiagnostics de la syphilis.

Depuis quelques années, la syphilis est entrée dans une phase scientifique nouvelle. Elle a bénéficié tour à tour de la découverte de l'agent causal, le « *treponema pallidum* » et des diverses méthodes de séro-diagnostic que permet d'établir l'étude des réactions humorales sous l'influence des substances étrangères introduites dans l'organisme.

Ces méthodes sont basées sur le principe de la déviation du complément, étudiée et découverte par Bordet et Gengou.

Leur application à la diagnose de la syphilis a été faite en Allemagne par Wassermann, Neisser et Brucke.

La méthode initiale de Wassermann est celle qui se rapproche le plus de la théorie, en ce sens qu'elle emploie un antigène spécifique, le tréponème, ou ce qui le remplace dans l'esprit de l'auteur, le foie d'hérédosyphilitique après constatation de la présence du tréponème dans l'organe. Les recherches ultérieures de tous ceux que séduisit la méthode nouvelle, et principalement MM. Levaditi et Yamanouchi montrèrent que la dévia-

tion du complément était possible avec un antigène non spécifique, tel que le foie normal, le cœur de cobaye, un agent chimique ou organique riche en lipoides. On arriva ainsi à la notion que la réaction de Wassermann n'obéissait pas au principe théorique qui l'avait fait découvrir: que l'expérimentation seule en pouvait donc fixer la valeur. Cette découverte de la non-spécificité absolue de la réaction amena des recherches nouvelles et l'emploi de méthodes différentes, mais ne relevant plus du principe de Bordet-Gengou. Tels furent décrits les procédés de Porgès, de Klaussner, de Forget et Cherekwsky, de Noguchi et Schurmann.

On ne trouvera pas ici l'exposé de toutes ces méthodes. La plupart d'entre elles, d'ailleurs, n'ont pas reçu une consécration expérimentale suffisante; et nous avons vu précédemment que l'expérience établissait la valeur d'une séro-réaction de manière plus sérieuse que l'ingéniosité de la conception théorique qui l'avait fait naître. De plus, les auteurs n'ont apporté souvent à la méthode première que des modifications sans importance.

Nous nous occuperons ici et exclusivement, de la méthode de Wassermann, l'une des plus compliquées sans doute, mais aussi l'une des plus sûres. Elle n'est certes pas à l'abri des critiques. Nous verrons plus loin qu'on a pu l'attaquer et la combattre sévèrement; il n'en reste pas moins établi que les renseignements qu'elle a pu fournir en démontrent la valeur et l'utilité pratiques.

Pour bien faire comprendre le mécanisme de la méthode, nous rappellerons quelques principes de l'immunité dont il importe de se souvenir; nous y ajouterons quelques notions d'antigènes, d'anticorps, de système

hémolytique et de complément. Nous exposerons ensuite le principe, la technique et la critique du Wassermann. Nous verrons si on peut en tirer des indications pronostiques ou thérapeutiques. Après avoir essayé d'en établir la valeur, nous terminerons en examinant les résultats et les renseignements qu'elle a donnés à l'étranger et en France.

IMMUNITÉ

Il est acquis que des individus ou des races ne craignent pas certaines infections. Dangereuses ou mortelles pour leurs voisins, elles ne les touchent pas. Ils sont *naturellement immunisés* contre elles. Dans d'autres cas, des sujets qui, antérieurement, ont été en proie à une affection, se trouvent désormais hors de son atteinte. Ils ont acquis le pouvoir de résister à une nouvelle infection de même nature. Leur organisme, qui jadis a souffert de l'invasion d'un microbe, s'oppose aujourd'hui à son développement. L'atteinte primitive les a immunisés contre lui. C'est une *immunité acquise*.

Mais ce n'est pas là le résultat fatal de toute infection.

Certaines ne mettent pas à l'abri d'atteintes ultérieures; quelques-unes même y prédisposent. D'autres maladies, la fièvre typhoïde, par exemple, donnent une immunité temporaire. Il en est enfin qui confèrent une immunité à peu près absolue et définitive : telles la variole et la scarlatine.

Cette notion des immunités fit penser de bonne heure à l'emploi d'une méthode qui devait recevoir bientôt une consécration expérimentale éclatante : donner à un sujet une maladie atténuée, sans danger, dans de bonnes conditions pour le guérir et le préserver ainsi d'une atteinte ultérieure possible de cette même maladie, qui pourrait

être mortelle. C'est ainsi qu'en 1796, Jenner ayant remarqué que ceux qui, en soignant les vaches, avaient été atteints du cow-pox, ne contractaient jamais la variole, eut l'idée d'inoculer le cow-pox, inoffensif pour l'homme, dans le but de le préserver de cette maladie. Ce fut l'origine de la vaccination. Dans ce même but, Pasteur préconisa plus tard son traitement antirabique et les vaccinations anticharbonneuses. C'est avec lui que la pratique de Jenner fut érigée en méthode scientifique de prophylaxie anti-infectieuse. Behring et Kitasato, en injectant à des animaux des toxines artificiellement atténuées, montrèrent qu'il était possible de les vacciner contre des doses très considérables de mêmes toxines microbiennes; bien plus, le sérum des animaux ainsi préparés arrivait à jouir de propriétés telles, que son introduction dans l'organisme d'une autre espèce lui conférait l'immunité, au moins pour un certain temps. En opérant sur le cheval avec des toxines atténuées de diphtérie, Roux obtint un sérum dont l'action antitoxique se double d'une propriété antimicrobienne permettant de faire disparaître rapidement le bacille lui-même. L'expérience de Pfeiffer pratiquée sur le cobaye au moyen du vibron cholérique, met clairement en évidence la propriété à la fois agglutinante et bactéricide des sérums ainsi préparés.

Une culture de bacille virgule, agent pathogène du choléra, introduite dans le péritoine d'un cobaye sain, détermine une péritonite vibrionienne. Si, comme l'a montré Pfeiffer, on prélève quelque temps après l'inoculation une goutte de sérosité péritonéale, on trouve, en l'examinant, une quantité innombrable de vibrions isolés, extrêmement mobiles.

Si l'on répète la même expérience sur un autre cobaye préalablement immunisé, soit par l'injection de doses croissantes de bacilles atténués, soit par celle d'un sérum anticholérique, on retrouve bien les vibrions, mais leur aspect est changé. L'examen les montre alors agglutinés, serrés les uns contre les autres, formant des flots; non plus allongés et mobiles, mais enroulés, recroquevillés sur eux-mêmes, sans mouvements, en partie fondus dans le liquide avoisinant.

Ce phénomène d'ordre général fut observé depuis par d'autres auteurs. Gruber et Durham montrèrent que le sérum des typhiques jouissait de propriétés agglutinantes. Widal montra quel parti on pouvait tirer de ces constatations et les érigea en véritable méthode diagnostique.

De plus, ce phénomène est spécifique, en ce sens que, comme l'a démontré Pfeiffer, l'invasion du coli bacille, par exemple, n'est pas empêchée par l'injection de sérum anticholérique; que le sérum typhique n'agglutine que le bacille d'Eberth et reste sans effet sur les autres. Il apparaît donc que l'immunité d'un organisme contre une infection tient au développement dans ses humeurs de substances dont les qualités antitoxiques et antimicrobiennes spécifiques s'opposent à une prolifération ultérieure d'agents pathogènes de même nature.

En un mot, le terrain change, le milieu réagit, et c'est précisément la modification humorale qui constitue le plus sérieux élément de l'immunité.

Cette modification humorale transmise héréditairement de façon plus ou moins complète, nous permet de comprendre la résistance d'une espèce à un agent micro-

bien mortel pour une autre. De même, nous sommes tous porteurs d'éléments pathogènes virulents, qui conservent un état latent grâce à notre immunité héréditaire à leur égard : immunité toutefois relative, puisqu'une cause nocive quelconque suffit parfois à l'anéantir, permettant ainsi et expliquant l'auto-infection.

En somme, nous possédons un certain degré d'immunité contre les microbes, parce qu'il existe dans notre organisme des substances bactéricides et antitoxiques. Voyons maintenant l'origine et les propriétés de ces réactions de défense.

Antigènes et Anticorps

Nous avons vu plus haut que l'immunité d'un organisme contre une infection tenait au développement dans ses humeurs de substances douées de qualités antimicrobiennes et antitoxiques spécifiques.

Or, chaque fois qu'un agent infectieux pénètre dans un organisme, il le tue ou il occasionne chez lui la formation de substances particulières antagonistes. Cet agent infectieux, quel qu'il soit, a reçu le nom général d'« antigène ». Les substances qui se développent dans le sérum sanguin sous son influence ont reçu celui d'« anticorps ». A ce dernier groupe, appartiennent les bactériolysines, les antitoxines, les agglutinines.

Principe de Bordet-Gengou. — Hémolyse Système hémolytique

Bordet, au cours d'expériences très curieuses, constata qu'en faisant à un animal une injection intra-péritonéale plusieurs fois répétée d'une faible dose de globules rouges d'un animal d'espèce différente, en solution isotoni-

que, le sérum du premier devenait hémolytique pour les globules rouges du second. L'injection à un lapin, par exemple, de globules rouges de mouton, rendait le sérum du lapin hémolytique pour les globules du mouton.

Tel est le principe général sur lequel tout repose.

Mais, tout d'abord, qu'est-ce que l'hémolyse ?

On sait qu'en dehors des sels et des graisses phosphorées, entre dans la constitution du globule rouge un pigment d'importance capitale : l'hémoglobine. L'hémolyse consiste en la destruction des globules rouges par la diffusion hors du protoplasma de cette matière colorante : l'hémoglobine, qui communique au liquide dans lequel elle se trouve une couleur rouge, vive et claire, caractéristique.

Des agents physiques comme la chaleur, le froid, la pression, des agents chimiques comme les acides, les alcalis, les alcools, des substances d'origine végétale comme la saponine, la digitaline, des toxines animales comme le venin des serpents, sont susceptibles d'être la cause de phénomènes hémolytiques. Bien plus, on trouve dans certains sérums des hémolysines naturelles. Presque tous les globules rouges, par exemple, sont soumis au pouvoir hémolytique puissant du sérum d'anguille. Le sérum du chien hémolyse les globules de mouton, de cobaye, et de diverses autres espèces animales.

L'hémolyse enfin se produit aussi lorsque les globules se trouvent placés dans un milieu de concentration saline moindre. C'est dire que l'eau distillée constitue un agent hémolytique puissant. Et voilà pourquoi on opère toujours, en milieu isotonique, se servant d'eau chlorurée physiologique (8 à 9 p. 1.000).

Leur principe général une fois établi, Bordet et Gen-

gou, poursuivant leurs expériences, montrent que le séjour à l'étuve à 56° pendant une demi-heure enlève à un sérum son pouvoir hémolytique. Le sérum est « inactivé ». Mais il n'y a rien là de définitif. En effet, il suffit d'ajouter à ce sérum une petite quantité de sérum frais provenant d'un autre animal, pour qu'il recouvre ses propriétés, pour qu'il soit « réactivé ».

Ce sérum frais n'est pas hémolytique par lui-même; il n'agit donc qu'en redonnant au sérum primitif les propriétés que la chaleur lui avait fait perdre.

Certaines substances sont venues simplement réactiver l'hémolysine qui existait encore dans le sérum chauffé. Il y a bien là, sans doute, une substance active, mais dont l'action a besoin d'un « *complément* », qui n'existe que dans les sérums non chauffés. Si, en effet, des globules de mouton laissés à l'étuve à 56° en présence de sérum hémolytique de lapin, sont centrifugés et soigneusement lavés à l'eau physiologique, il suffit de leur ajouter quelques gouttes de sérum neuf et frais pour que l'hémolyse se produise. La substance hémolytique modifiée par la chaleur s'est donc fixée sur les globules comme un mordant sur une étoffe pour que la teinture puisse agir sur elle. Les globules ont été sensibilisés à l'action du sérum frais; d'où le nom de « *sensibilisatrice* » donné à cette substance par Bordet lui-même.

En somme, pour qu'une hémolyse puisse se faire, il faut l'association et l'action combinée de deux substances : la « sensibilisatrice » et le « complément ».

Les « *sensibilisatrices* » sont des produits d'immunisation. Elles se développent dans les sérums préparés et augmentent de plus en plus sous l'influence de la répé-

tition des injections immunisantes; mais toutefois, jusqu'à un maximum, qu'on ne peut plus dépasser. Il est obtenu, d'ordinaire, au bout de cinq à six injections pratiquées chacune à une semaine d'intervalle, un pouvoir hémolytique très intense.

Il existe autant de sensibilisatrices qu'il y a d'antigènes: les hémolysines qui agissent sur les globules rouges; les leucocidines qui agissent sur les globules blancs; les néphrotoxines, les hépatotoxines, les névrolysines dont l'action s'exerce sur les cellules diverses de l'organisme correspondant aux noms qu'on leur a donnés; les précipitines, les agglutinines...

Elles sont spécifiques, c'est-à-dire qu'elles n'agissent que sur l'antigène employé. Un sérum hémolytique obtenu, par exemple, pour le mouton, par des injections de globules de cet animal à un lapin, restera sans action sur les globules du cheval, du chien ou de toute autre espèce animale. De même, des injections de globules de lapin à un cobaye fourniront un sérum de cobaye dont le pouvoir hémolytique ne s'exercera que sur les globules de lapin.

Enfin, les sensibilisatrices sont « thermostables ». Si l'on chauffe, en effet, un sérum hémolytique à 56°, il reste réactivable. Pour que les globules mis en contact avec lui ne soient plus sensibilisés, il faut pousser jusqu'à plus de 70°; alors seulement la réactivabilité est perdue.

Le « complément » n'est pas un produit d'immunisation. Il n'est pas spécifique et il entre dans la composition de tous les sérums frais et neufs.

En effet, un sérum hémolytique, qui a perdu son pou-

voir par chauffage à 56° et partant, par destruction de son alexine, recouvre ses qualités lytiques par l'adjonction d'une petite quantité de sérum neuf emprunté à un animal d'une espèce quelconque.

C'est donc une substance naturelle, commune à tous les sérums, qui vient compléter l'action de la sensibilisatrice; voilà pourquoi les auteurs allemands, avec Ehrlich lui donnent le nom de complément.

Enfin, il est « thermolabile », détruit par la chaleur à 56° .

Si en présence d'un sérum neuf on met des globules d'une autre espèce, non sensibilisés, bien entendu, l'hémolyse ne se produit pas; mais si, par centrifugation, on reprend ce sérum, on peut le faire agir sur d'autres globules sensibilisés; tout son pouvoir est conservé.

Donc, le complément ne se fixe pas sur les globules s'il ne rencontre pas une sensibilisatrice, comme intermédiaire; de la même façon, une teinture n'agit sur une étoffe qu'à l'aide d'un mordant, suivant la comparaison de Bordet.

Si maintenant on fait agir un sérum neuf sur des globules sensibilisés, l'hémolyse se produit. Si, comme tout à l'heure on reprend ce sérum, on peut le mettre en présence d'autres globules sensibilisés, il n'y a plus d'hémolyse.

Le complément est combiné avec les premiers globules sensibilisés. Employé en quantité restreinte, il est complètement épuisé. La lyse de nouveaux globules est donc impossible.

Ces deux propriétés du complément (fixation sur les globules par l'intermédiaire d'une sensibilisatrice et com-

binaison complète avec les globules sensibilisés) sont d'une importance capitale. C'est sur elles que repose la méthode de déviation du complément.

Suivant leurs propriétés, on a donné aux sensibilisatrices et au complément diverses dénominations, qu'il importe de connaître pour la compréhension des auteurs.

C'est ainsi que « ambocepteur » (Ehrlich-Levaditi), « fixateur » (Metchnikoff), « desmon » (London), « immunisine » (Buchner), « préparateur » (Grüber), veulent dire « sensibilisatrice » (Bordet). C'est ainsi de même que la « cytase » (Metchnikoff), l'« alexine » (Buchner), ne sont autre chose que le « complément » (Ehrlich).

Déviation du complément de Bordet-Gengou

Nous savons maintenant que l'organisme réagit contre un antigène par la production d'anticorps, produits d'immunisation et spécifiques pour cet antigène. Nous savons aussi que le complément, non spécifique, commun à tous les sérums, mais en quantité restreinte, est complètement absorbé par un mélange d'antigène et d'anticorps mis en présence dans des proportions et des conditions déterminées.

C'est de là que sont partis Bordet et Gengou pour établir leur méthode de déviation du complément.

Un antigène spécifique est mis en présence d'un sérum inactivé, puis additionné d'une proportion convenable de sérum frais et neuf, riche en complément. Après un séjour d'une heure dans une étuve à 37°, la sensibilisatrice est fixée complètement sur l'antigène. A ce mé-

lange, Bordet ajoute des globules rouges et une quantité voulue de sérum hémolytique pour ces mêmes globules. Après un nouvel étuvage à 37°, l'hémolyse doit se faire si ces deux nouveaux éléments trouvent disponible le complément nécessaire. Si au bout d'une demi-heure, l'hémolyse ne se produit pas, c'est qu'une des deux substances nécessaires fait défaut. Or, ce ne saurait être la sensibilisatrice, puisqu'elle est constituée par le sérum hémolytique qu'on vient d'ajouter; c'est donc le complément qui manque. Il a été complètement absorbé. Il y a eu « *déviatio*n du complément ».

Pratiquement, ce phénomène permet la résolution de deux problèmes :

a) Quelle est la nature d'un antigène donné ?

b) Existe-t-il dans un sérum donné un anticorps, une sensibilisatrice spécifique ?

En effet, en présence d'un sérum riche en anticorps connus, bien déterminés, la déviation du complément par l'antigène correspondant indique la nature de cet antigène. Le second problème se trouve résolu.

D'autre part, on examine un sérum dans lequel on n'est pas sûr de la présence d'une sensibilisatrice quelconque, cholérique par exemple. Après l'avoir réactivé, on le met en contact avec des vibrions cholériques dans les conditions voulues. On ajoute du sérum neuf; si le complément de ce sérum frais est dévié, la réaction étant spécifique, c'est que le liquide suspect contient des anticorps cholériques.

Ainsi s'obtient la solution du premier problème. Tout le principe du Wassermann est là.

PRINCIPE DE LA METHODE DE WASSERMANN

Nous pouvons maintenant, comprendre aisément le principe de la méthode. Il s'agit de savoir si dans un sérum donné, on trouve des anticorps syphilitiques spécifiques. La découverte du spirochète de Schaudinn amena Wassermann, Neisser et Brucke à chercher si la méthode de Bordet-Gengou ne pourrait pas s'appliquer avec fruit au diagnostic de la syphilis.

En principe, l'antigène devrait être fourni par une culture de tréponèmes. Malheureusement, on n'a pu encore le cultiver, et il est difficile d'en obtenir à l'état pur. A sa place, on emploie le foie de nouveau-nés hérédo-syphilitiques, ordinairement très riche en spirochètes.

On a un système hémolytique de sérum lapin anti-mouton, préparé par injections au lapin de globules rouges de mouton. Ce sérum est inactivé. Du sérum frais et neuf de cobaye doit fournir le complément nécessaire pour que la réactivabilité soit possible.

Si l'on a affaire à un sérum syphilitique, il contient des anticorps spécifiques. L'antigène et l'anticorps se fixent par l'intermédiaire du complément de cobaye. Le sérum de lapin qui a perdu son pouvoir hémolytique par le chauffage ne trouve plus de complément libre pour le réactiver. *L'hémolyse ne se produit pas.* Si, au con-

traire, le sérum à examiner appartient à un sujet sain, il ne contient pas d'anticorps. L'antigène ne peut pas fixer sans lui le complément qui reste libre et réactive ainsi le sérum de lapin. Celui-ci agit sur les globules de mouton. *L'hémolyse se produit.*

En résumé, il s'agit donc de mettre en présence un antigène, un sérum à examiner et un complément quelconque, de cobaye, par exemple, puis d'y ajouter un sérum hémolytique inactivé et des globules rouges de même nature que ceux qui ont servi à le préparer (système lapin-mouton, par exemple).

S'il y a hémolyse, l'hémoglobine mise en liberté hors du globule rouge détruit communique au liquide une coloration rouge vif, facile à reconnaître; c'est que le complément est resté libre, parce qu'il n'y a pas d'anticorps spécifique. C'est que le sérum est sain. Si l'hémolyse ne se produit pas, les globules rouges tombent au fond; c'est que le complément a été dévié et fixé par l'union de l'antigène et de l'anticorps. C'est que le sérum est syphilitique.

Ainsi présentée, la méthode est séduisante. Elle est logique. Elle prête, il est vrai, à quelques critiques, mais elle donne des résultats indéniables et il est intéressant de les signaler.

TECHNIQUE DE WASSERMANN

Réactifs à employer.

Pour procéder à la séro-réaction de Wassermann, il faut avoir à sa disposition, avec un sérum de malade, toute une série de réactifs, savoir : un système hémolytique, un antigène et un complément.

1° SYSTÈME HÉMOLYTIQUE. — Le système hémolytique employé est le système lapin-mouton.

Préparation du système hémolytique. — On obtient le sérum hémolytique en injectant à des lapins des globules rouges de mouton.

Le sang est recueilli à la carotide du mouton dans un flacon stérilisé, contenant des perles de verre. Une agitation vive et prolongée au moins cinq minutes défibrine ce sang, l'empêchant ainsi de coaguler. Avant l'injection, il importe de le débarrasser de son sérum, qui est toxique pour le lapin, et de procéder soigneusement au lavage des globules rouges.

Lavage des globules rouges de mouton. — Pour ce faire, on emploie des tubes à centrifugation de 150 cc. Ces tubes gradués sont remplis jusqu'à 125 de sérum isotonique à 9 p. 1.000. On les encapuchonne avec du

papier-filtre, et on les porte à l'autoclave. Dans un de ces tubes ainsi préparés, on verse 25 cc. de sang de mouton défibriné et frais. On centrifuge pendant huit à dix minutes; puis on décante soigneusement à la trompe à eau. Au culot de centrifugation, on ajoute alors 125 cc. environ de sérum isotonique; on centrifuge à nouveau. Une troisième fois encore, on recommence l'opération. Le culot obtenu après cette série de manipulations est ramené à son volume primitif de 25 cc. par addition d'eau physiologique. L'émulsion de globules rouges de mouton ainsi obtenue est débarrassée de son sérum, de manière à peu près parfaite. On n'a plus d'intoxication à redouter de la part de celui-ci.

Injection des globules rouges de mouton au lapin. — L'opération est simple. Avec une seringue de Luer stérilisée, on injecte sous la peau du lapin l'émulsion de globules. (L'émulsion à injecter doit être préparée chaque fois.) A des intervalles de six à sept jours, ces injections se pratiquent à la dose de 10, 15 et même 20 cc. Au bout de trois semaines, c'est-à-dire après trois injections, le sérum du lapin ainsi préparé est en général devenu suffisamment hémolytique pour les globules rouges de mouton.

Toutes ces opérations, fort simples, doivent être faites avec un grand soin. Il est en effet de la plus haute importance de procéder aseptiquement aux injections de globules parfaitement lavés, si l'on veut éviter la mort prématurée des lapins.

Prélèvement et conservation du sérum hémolytique. — Avant de sacrifier l'animal, il faut pratiquer une saignée à l'oreille, pour s'assurer du pouvoir hémolytique du

sérum (voir titrage de l'ambocepteur hémolytique). Ceci fait, il faut recueillir la plus grande quantité possible du sang du lapin. Certains auteurs recommandent l'ouverture d'une veine marginale de l'oreille. Pour notre part, nous pratiquons une saignée à la carotide. On dénude l'artère par le procédé classique, et on place sur elle une canule fixée par une ligature. Un vase stérilisé reçoit le sang. Après formation du caillot, le sérum est recueilli dans des pipettes spéciales, stérilisées et disposées pour le scellement au Bunsen. On casse la pointe et on remplit l'ampoule en aspirant par une extrémité. La pipette est coupée sur le Bunsen. L'étirement sur la flamme amène sa fermeture. On secoue l'ampoule pour débarrasser l'autre extrémité de l'excès de sérum. A son tour, enfin, cette autre extrémité est scellée à la lampe.

On peut ainsi, avec le sang d'un lapin de moyenne taille, recueillir facilement plus de 50 cc. de sérum; ce qui correspond à un minimum de 60 ampoules.

Ces ampoules sont mises à l'étuve pendant une demi-heure à 56° centigrade, afin d'inactiver le sérum qu'elles contiennent, en détruisant le complément thermolabile. Elles sont ensuite portées à la glacière où, pendant plusieurs semaines, elles se conservent sans s'altérer.

Emulsion de globules rouges de mouton. — Au moment de pratiquer la réaction de Wassermann, il faut disposer d'une émulsion de globules rouges préparée de la façon suivante : dans un vase gradué, on met en présence 95 cc. de sérum physiologique et 5 cc. de sang de mouton défibriné. Il n'est pas utile, dans la pratique, d'employer des globules lavés. L'émulsion peut être con-

servée deux ou trois jours à la glacière, mais il est préférable de la renouveler chaque fois.

2° PRÉPARATION DE L'ANTIGÈNE. — L'antigène peut être fourni par divers organes, tels que : cœur de cobaye, foie de cobaye, foie de fœtus sain ou hérédosyphilitique. Il est facile de se procurer ce dernier dans les maternités où les fœtus macérés ne sont pas chose extrêmement rare. C'est, du reste, le foie d'hérédosyphilitique que l'on emploie dans la méthode classique de Wassermann. On peut faire des macérations de foie frais; mais il faut chaque fois se procurer un nouvel organe. Il est assurément plus commode d'employer les extraits de foie desséché.

Dessiccation du foie. — On hache le foie, on le broie au mortier, puis on l'étale sur des lames de verre ou on le dispose dans des soucoupes de porcelaine. Les plaques ou les soucoupes sont mises sous une cloche à vide en présence d'acide sulfurique concentré; en deux ou trois jours, au maximum, l'organe est complètement desséché. En le pulvérisant dans un mortier, on obtient alors une poudre fine, que l'on place dans des flacons bouchés à l'émeri. Un foie donne en général un cinquième de son poids en poudre. Il faut avoir eu soin d'enlever, au préalable, la vésicule biliaire.

Emploi et titrage de l'antigène. — On peut préparer l'antigène et l'employer de deux façons: en extrait aqueux ou en extrait alcoolique.

L'extrait aqueux est simple à préparer. On ajoute à 1 gramme de poudre de foie 30 cc. d'eau physiologique. On les laisse en présence vingt-quatre heures à la glacière ou six heures à la température du laboratoire. On

agite le flacon, puis au moment de l'emploi, on décante et on centrifuge. Le liquide ainsi obtenu, légèrement brunâtre, peut être employé tel quel pour la réaction. L'inconvénient de l'extrait aqueux est d'obliger l'opérateur à préparer chaque fois son antigène.

L'*extrait alcoolique* est préparé de la façon suivante : on verse 30 grammes d'alcool absolu sur 1 gramme de poudre; on les laisse en présence quarante-huit heures à la glacière, et on centrifuge l'alcool qui surnage. On se sert comme antigène d'une solution contenant 1 cc. de cet extrait alcoolique pour 10 cc. de sérum physiologique. Ce procédé est préférable en ce sens qu'il permet de préparer l'antigène extemporanément et de le titrer une fois pour toutes. La solution alcoolique est conservée dans un flacon bouché à l'émeri.

Nous avons personnellement essayé de l'extrait aqueux et de l'extrait alcoolique. Ce dernier nous a donné des résultats identiques à ceux de l'extrait aqueux, avec une manipulation plus simple.

3° COMPLÉMENT. — Le complément est fourni par le sérum de cobaye. On sectionne les vaisseaux du cou de l'animal et l'on recueille son sang qu'on laisse coaguler aseptiquement. Le sérum est prélevé trois ou quatre heures après. On obtient ainsi des résultats constants. Il est préférable de sacrifier chaque fois un cobaye; car le sérum, même conservé dans des ampoules stériles, perd quelquefois son complément au bout de quarante-huit heures. Il vaut également mieux attendre la transsudation du caillot sanguin que de défibriner et centrifuger, comme certains auteurs le conseillent. L'action des per-

les de verre, en effet, grâce à la fragilité des globules rouges de cobaye, rend parfois le sérum un peu hématique.

4° SÉRUM DU MALADE. — Le sérum à examiner est fourni par une ponction de 10 cc. faite à une veine du bras. Chez les enfants, où la ponction veineuse est difficile à faire, on peut recueillir le sang au moyen d'une ventouse scarifiée. Mais la première manière est bien préférable. On se servira pour la ponction d'une seringue très sèche, afin d'éviter l'hémolyse. Le sang est recueilli dans un tube à essai, stérile et sec. Le caillot se forme et le sérum est prélevé avec une pipette, par aspiration.

Dans la mesure du possible, on ne se servira, pour la réaction, que de sérums clairs, non hémolysés.

Pour inactiver le sérum malade, on le soumet pendant une demi-heure à l'étuve à 56°, dans de petits tubes stériles et bouchés. Au bout de ce temps, le complément est détruit.

Titration des réactifs employés.

1° TITRAGE DE L'AMBOCEPTEUR HÉMOLYTIQUE. — Ce titrage a pour but de mesurer la quantité de sérum hémolytique de lapin nécessaire pour hémolyser 1 cc. de l'émulsion de globules rouges de mouton à 5 p. 100. L'hémolyse ne peut se produire qu'en présence de complément fourni par un dixième de centimètre cube de sérum frais de cobaye à 50 p. 100 (sérum physiologique à 9 p. 1.000).

Ce titrage ne doit être fait qu'une fois. Il servira pour

la totalité du sérum recueilli sur le même lapin, lequel conserve indéfiniment son pouvoir hémolytique.

Le principe du titrage consiste à mettre dans des tubes des solutions plus ou moins diluées d'ambocepteur en présence de doses fixes de complément de cobaye et de globules rouges de mouton.

TABLEAU I

Titrage du pouvoir du sérum hémolytique.

TUBES	Sérum physiologique	Ambocepteur hémolytique	Complément de cobaye	Solution de sang de mouton	HÉMOLYSE
1	1,6	0,2 à 1/100	0,1	2 cc.	Zéro.
2	1,6	0,2 à 1/50	0,1	2 cc.	Zéro.
3	1,6	0,2 à 1/40	0,1	2 cc.	Zéro.
4	1,6	0,2 à 1/30	0,1	2 cc.	Complète.
5	1,6	0,2 à 1/20	0,1	2 cc.	Complète.
6	1,6	0,2 à 1/10	0,1	2 cc.	Complète.
7	2	—	—	2 cc.	Zéro.

D'après ce tableau, on voit que la dilution d'ambocepteur à un trentième produit une hémolyse totale. Pour être sûr du pouvoir hémolytique, on emploiera donc une dilution un peu moindre à un vingt-cinquième par exemple.

Ce titrage n'a évidemment rien de fixe; il est tantôt beaucoup plus faible, tantôt beaucoup plus élevé.

2° TITRAGE DE L'ANTIGÈNE. — On doit doser l'antigène pour être sûr qu'avec les quantités employées, il ne sera pas hémolytique par lui-même, ni fixateur du complément.

On disposera l'expérience de la manière suivante, d'après le tableau II, que nous empruntons à l'excellente monographie de M. Armand-Delille :

TABLEAU II

Titrage de l'activité de déviation de l'antigène syphilitique.

I			II		RÉSULTAT après 1/2 heure d'étuve
Extrait de foie syphilitique	(Alexine) Sérum de cobaye dilué de moitié	Eau physiolo- gique	Sang de mouton à 5 p. 100	(Ambocepteur) sérum lapin hémolytique pour mouton chauffé	
0,05	0,1	0,75	1	0,1	Hémolyse totale
0,1	0,1	0,7	1	0,1	id.
0,2	0,1	0,6	1	0,1	id.
0,3	0,1	0,5	1	0,1	Presque totale
0,4	0,1	0,4	1	0,1	Incomplète
0,5	0,1	0,3	1	0,1	Partielle

On voit dans ce tableau que la dose 0,2 d'antigène est la dose optima. Quand on opère dans des conditions analogues, les résultats sont toujours comparables. Ce titrage servira donc une fois pour toutes pour un antigène donné.

3° TITRAGE DU COMPLÉMENT. — Pour titrer le complément de cobaye, on dispose dans des tubes la quantité fixe de 1 cc. d'émulsion de globules rouges de mouton à

5 p. 100, auxquels on ajoute la dose de 0,01 cc. de sérum hémolytique de lapin à la dilution de un vingtcinquième, reconnue utile par le titrage précédent. On met ensuite dans ces tubes des quantités de sérum de cobaye variant de 0,2 à 0,01; enfin, une quantité de sérum physiologique suffisante pour avoir dans tous les tubes un volume de liquide égal à 2 cc. Après une demi-heure de séjour à l'étuve à 37° environ, l'apparition de l'hémolyse totale donne la dose de complément à employer.

On disposera l'expérience d'après le tableau III.

TABLEAU III

Titrage du complément.

TUBES	Dilution de globules de mouton à 5 p. 100 dans l'eau physiologique	Sérum hémolytique de lapin pour mouton chauffé	Alexine Sérum frais de cobaye (8 jours)	Eau physiologique	RÉSULTAT du SÉJOUR A L'ÉTUVE 37°-38°
1	1 cc.	0,1 cc.	0,2 cc.	0,7 cc.	Hémolyse totale en une demi-heure.
2	1	0,1	0,1	0,8	Id.
3	1	0,1	0,05	0,85	Id.
4	1	0,1	0,03	0,87	Hémolyse incomplète en une demi-heure.
5	1	0,1	0,01	0,89	Hémolyse presque nulle en une demi-heure.

On voit sur ce tableau que la dose à employer pour 1 cc. de globules rouges et 0,01 cc. de sérum hémolytique serait de 0,05 de complément de cobaye. Si l'on emploie du sérum de cobaye provenant toujours d'une

saignée datant de trois ou quatre heures, il est inutile de répéter chaque fois le titrage. Dans nos expériences, nous employons exclusivement du sérum de cobaye âgé de 4 heures, à la dose de 0,05 pour 1 cc. de globules rouges, soit la dose plus facile à mesurer de 0 cc. 1 de complément dilué à 50 p. 100 avec le sérum artificiel.

Disposition et appareils.

Appareils. — En dehors des réactifs que nous venons d'étudier, il faut avoir, pour pratiquer la séro-réaction de Wassermann, un certain nombre de tubes de verre disposés sur un porte-tube, des pipettes graduées et du sérum physiologique à 9 p. 1.000.

Tubes et porte-tubes. — Les tubes les plus commodes sont des tubes en verre évasés en entonnoir d'un diamètre de 7 à 8 millimètres et pouvant contenir 6 à 7 cc. Ils peuvent être disposés sur des porte-tubes quelconques; mais le modèle le plus commode est à deux étages. Les trous y sont disposés en chicane et leur diamètre est inférieur à celui de l'extrémité évasée des tubes. On évite ainsi les glissements et les bris de verre. Les tubes doivent être soigneusement lavés à la potasse, rincés à l'alcool et séchés à l'étuve avant chaque manipulation.

Pipettes graduées. — Les pipettes de Levaditi graduées au dixième de centimètre cube sont d'un emploi très commode. Il est bon d'en avoir au moins quatre à sa disposition. En tous cas, il importe de les laver soigneusement au sérum physiologique après chaque opération.

Sérum physiologique. — Le sérum est préparé avec

du chlorure de sodium chimiquement pur et desséché par chauffage au Bunsen dans une capsule de porcelaine. On emploie une solution à 9 p. 1.000 dans l'eau distillée. Le sérum est stérilisé à l'autoclave.

Manuel opératoire de la réaction. — Si l'on a plusieurs réactions à faire, on donne à chacune d'elles un numéro qui permet de les reconnaître (1, 2, 3...). Au numéro 1 répondent neuf tubes. Les trois premiers seulement servent au séro-diagnostic. Tous les autres sont des témoins qui doivent vérifier le sérum du malade, l'antigène, le complément, l'ambocepteur et même le sérum physiologique. Les réactions répondant aux numéros 2, 3, 4, etc., ne comportent que quatre tubes, dont le dernier seul est témoin.

L'antigène, le complément, l'ambocepteur et le sérum physiologique n'ont besoin que d'une seule vérification pour toute la série d'une opération. C'est aux tubes 6, 7, 8 et 9 qu'incombe cette tâche. Par contre, le sérum du malade doit être vérifié pour chaque réaction. C'est le tube 4 qui fait cet office.

On commence par mettre dans les tubes une quantité variable de sérum physiologique. On ajoute ensuite l'antigène, le sérum inactivé à examiner et le complément. (Les quantités à employer de ces divers réactifs sont indiquées dans le tableau IV.)

Les tubes sont portés à l'étuve à 37° après avoir été soigneusement agités. Ils y sont maintenus pendant une heure et demie. Il est bon de les agiter encore une fois ou deux, au cours de l'étuvage.

A la sortie de l'étuve, on ajoute le système hémolytique, c'est-à-dire l'ambocepteur à la dose de 0 cc. 1 dilué

à un vingt-cinquième et 1 cc. d'émulsion de globules rouges de mouton à 5 p. 100.

Après agitation, on reporte les tubes à l'étuve à 37° et on les y laisse une demi-heure environ.

Une heure après, en moyenne, mais souvent beaucoup plus tôt, la lecture est faite sans qu'il soit besoin de centrifuger.

Le tableau suivant résume et éclaire tous les détails de ces opérations, en même temps qu'il donne toutes les indications quantitatives des réactifs employés.

TABLEAU IV

Technique du Wassermann.

TUBES TÉMOINS	Sérum physiologique	Antigène	Sérum malade	Complément de cobaye à 50 %	Étuvage à 37° pendant une heure et demie	Ambocepteur	Solution sang de mouton	Étuvage à 37° pendant une demi-heure	RÉSULTATS	
									Sérum syphiliti- que	Sérum normal
1	1,5	0,1	0,2	0,1	Étuvage à 37° pendant une heure et demie	0,1	1 cc.	Étuvage à 37° pendant une demi-heure	Pas d'hémolyse	Hémolyse totale
2	1,4	0,2	0,2	0,1		0,1	1 —		Id.	
3	1,3	0,3	0,2	0,1		0,1	1 —		Id.	
4	1,6	—	0,2	0,1		0,1	1 —		Hém. complète	
5	1,7	0,1	—	0,1		0,1	1 —		Id.	
6	1,6	0,2	—	0,1		0,1	1 —		Id.	
7	1,5	0,3	—	0,1		0,1	1 —		Id.	
8	1,8	—	—	0,1		0,1	1 —		Id.	
9	2	—	—	—		—	1 —		Pas d'hémolyse	Pas d'hémolyse

Nous avons donné là les détails d'une technique et d'un manuel opératoire que nous avons utilisés personnellement. Les résultats que nous avons obtenus ont toujours été comparables et les lectures, à quelques rares exceptions près, nous ont constamment paru nettes et faciles à faire.

ETUDE CRITIQUE DU WASSERMANN

La méthode de Wassermann, Neisser et Brucke, dans le séro-diagnostic de la syphilis a été combattue de plusieurs façons. Il est vrai de dire qu'elle est loin d'être parfaite. De nombreux reproches sont légitimes. Quelques-uns s'imposent; et tout d'abord, c'est la complexité même de la réaction. Nous avons vu, en effet, que pour y procéder, il faut avoir à sa disposition un laboratoire possédant des animaux (cobayes, lapins, etc.), une centrifugeuse électrique puissante, une étuve, etc. Outre cet outillage compliqué, il faut disposer de beaucoup de temps pour doser les réactifs et les employer. Il faut avoir enfin une certaine habitude des manipulations de laboratoire. En réalité, une partie de ces critiques tombent d'elles-mêmes. S'il faut beaucoup de temps pour faire une réaction, il n'en faut pas beaucoup plus pour en faire vingt. D'autre part, le diagnostic de la syphilis a une importance suffisante pour que dans chaque grand centre un laboratoire soit disposé qui contribue expérimentalement à le rechercher et à l'établir. On fait des cultures de bacilles de Löffler, le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde, de la tuberculose, des examens anatomo-pathologiques, etc.; malgré leurs difficultés, on continue ces recherches. On ne peut pas condamner une méthode d'in-

vestigation et l'abandonner, parce qu'elle n'est pas à la portée immédiate de chaque praticien.

Malheureusement, on a pu faire à la réaction de Wassermann des critiques plus graves que les précédentes, puisqu'elles portent sur les principes fondamentaux de la méthode même.

Et tout d'abord, l'emploi comme antigène d'un extrait de foie normal ou même de cœur de cobaye donne des résultats analogues à ceux obtenus par l'utilisation de foie d'hérédo. Bien plus, si l'on fait des extraits alcooliques de ces organes, on obtient un antigène aussi bon que les précédents et qui, pourtant, n'est pas spécifique. En effet, les corps dissous par l'alcool dans ces conditions sont des lipoïdes et les substances que l'on croit spécifiques devraient rester dans le résidu non dissous. Or, les macérations d'organes syphilitiques (foie d'hérédo) lavés à l'alcool ne peuvent plus fournir d'antigène. Ce sont donc les substances lipoïdes qui agissent comme antigènes, et elles peuvent être empruntées aux organes les plus divers, tels que cœur de cobaye, foie normal... Certains auteurs même (Levaditi, Eisler, Toyosumi, Porgès, Meier) ont employé avec succès des lécithines qui sont des corps chimiquement définis. Porgès, Neubauer, Salomon, Lesourd et Pagniez, qui se sont servi de taurocholate et de glycocholate de soude ont obtenu eux aussi des résultats satisfaisants.

La conclusion qui découle de tous ces travaux, c'est qu'en employant le foie d'hérédo, Wassermann n'a pas trouvé un antigène spécifique, remplaçant les cultures de tréponèmes, jusqu'à maintenant impossibles à obtenir, et que, sur ce point, la théorie est en défaut.

Les anticorps du sérum humain syphilitique, s'ils existent, sont-ils bien, eux aussi, spécifiques ? En d'autres termes, est-ce bien eux qui se fixent sur l'antigène ? Pour être sûr de l'existence de ces anticorps, il faudrait que l'antigène fût spécifique; ce qui n'est pas...

C'est ainsi qu'on a pu observer des fixations du complément chez des sujets indemnes de syphilis, très probablement, mais atteints de lèpre, de trypanosomiase ou de scarlatine.

Il ne reste donc pas grand' chose de la théorie si séduisante de Bordet-Gengou, appliquée par Wassermann à la syphilis. Vérifiée dans d'autres cas, elle se trouve ici en défaut. Elle n'en aura pas moins eu le mérite d'inspirer la découverte d'un séro-diagnostic qui, malgré tout, doit rendre d'indiscutables services.

Une dernière critique à adresser enfin à la méthode de Wassermann, est basée sur ce fait que très souvent le sérum humain est spontanément hémolytique pour les globules de mouton. En réalité, cette objection est sans grosse valeur. En effet, la quantité de sérum humain employé est minime; de plus, lorsque ce sérum se trouve en présence de globules de mouton, le complément indispensable pour l'hémolyse est déjà fixé par l'antigène et les anticorps; le sérum humain inactivé ne peut donc pas hémolyser en l'absence de complément.

Quoi qu'il en soit, il importe d'étudier la méthode dans ses résultats et de conclure par eux à la valeur clinique de la réaction.

VALEUR DE LA REACTION DE WASSERMANN

Spécificité de la réaction.

Pour accorder à la réaction de Wassermann une valeur absolue, il aurait fallu ne la rencontrer jamais positive au cours de recherches effectuées sur les sujets indemnes de syphilis. Une expérimentation suffisante, des statistiques nombreuses auraient alors permis d'accorder à la méthode une entière confiance. La déviation du complément constatée aurait imposé le diagnostic d'une façon définitive.

Mais les choses en vont autrement et les résultats positifs rencontrés chez des sujets atteints d'autres maladies enlèvent à la réaction une part de sa valeur diagnostique.

De nombreux cas sont publiés où la déviation a été constatée au cours de la maladie du sommeil.

Much et Eichelberg obtiennent des résultats positifs chez des paludéens et dans la scarlatine, chez des enfants 40 fois sur 100. D'autres auteurs, Boas, Meier, Haughe n'arrivent pas aux mêmes conclusions après 203 examens.

Récemment, enfin, on a publié une statistique accusant dans la scarlatine un pourcentage de cas positifs atteignant 80 p. 100.

Weil et Braun trouvent 2 réactions positives sur 21 tuberculeux. Avec le sérum des individus atteints de frambœsia ou de lèpre, les réactions positives sont presque constantes. Mauriac (th. de Bordeaux, 1909) ne trouve jamais de déviation ni chez les paludéens, ni chez les tuberculeux. Un seul de ces derniers sur 17 lui donne un résultat positif; encore avoue-t-il une syphilis récente.

Joltrain (Nouvelles méthodes de séro-diagnostic, 1910) examine 110 sujets atteints d'affections diverses et de maladies de peau. Les lépreux (12 cas) quelques scarlatines et des malades atteints d'ictère lui donnent seuls des résultats positifs.

MM. Laurent, Garin et nous-même avons examiné le sérum de 50 malades non syphilitiques ou considérés comme tels. Nous avons eu seulement cinq réactions positives ainsi réparties : 2 cas de lèpre; 1 lésion cutanée, sur laquelle le traitement mixte resta sans effet; 1 lupus et 1 diabète.

Dans ce dernier cas, il a été impossible de savoir s'il n'y avait pas eu une syphilis antérieure.

Toutes ces recherches viennent confirmer les résultats publiés dans les travaux de MM. Levaditi, Yamanouchi et Vincent, Gaucher et Abrami, Bauer et Meier, Esmein, Weichselmann, sur la lèpre; ceux de MM. Jochmann, Boas, Haughe, Topffer, Schleissner, Muller, Bruck et Cohn, Høhne et Seligman sur la scarlatine. D'autre part, nous verrons que la réaction parfois infidèle donne des indications négatives dans des cas où la syphilis ne fait pas de doute, et qu'elle peut indiquer, très exceptionnellement du reste, comme syphilitiques des individus qui ont tout lieu de croire qu'ils ne le sont pas. Mais au fond,

peut-on jamais affirmer qu'un sujet n'est pas spécifique ?

MM. Arapoff, Wolfshon, P. Delbet, ont appliqué la méthode au diagnostic de quelques affections chirurgicales. Les cas où il faut trancher la question sont en général ceux où l'on hésite entre lésions néoplasiques, tuberculeuses ou syphilitiques.

Malheureusement, le séro-diagnostic n'apporte là qu'un renseignement de plus sur les antécédents du sujet. Il donne la notion de syphilis antérieure, mais ne permet pas d'assigner à telle ou telle lésion une étiologie sûrement spécifique. Si cela pouvait être, il serait inutile d'insister sur ses avantages.

En fait, la réaction donne d'utiles renseignements. Dans les quelques observations qui suivent, brièvement résumées, elle a été un précieux élément de diagnostic (*Lyon chirurgical*, août 1910).

Cas 1. — M. Leriche a rapporté l'histoire d'un malade chez qui on avait affirmé l'ostéosarcome par l'allure clinique de la maladie et par les cellules à myéloplaxes véritables constatées au microscope. La conclusion fut une résection de l'omoplate. Le diagnostic avait été affirmé par plusieurs chirurgiens, ce qui montre la difficulté du cas. Une récurrence eut lieu ; on fait le Wassermann ; *il est positif*. Un traitement à l'HgI² amène une guérison rapide. (Soc. méd. des hôpit. de Lyon, 1910.)

Cas 2. — M. Albertin, après une laparotomie exploratrice chez une malade, fait le diagnostic de foie syphilitique. La malade passe dans le service de M. Devic ; on fait le Wassermann ; *il est positif*.

Cas 3. — Une malade du service de M. Gayet est porteuse d'une tumeur du sein. M. Gayet hésite quelque peu

entre gomme et néoplasme. Une séro-réaction positive est confirmée bientôt par un traitement mercuriel rapidement curateur.

Cas 4. — Un malade de M. Mouisset entre avec un foie très gros et bosselé; on pense à une syphilis hépatique possible. La séro-réaction de W. est *négative*; résultat justifié d'ailleurs par une autopsie qui montre un cancer.

Cas 5. — Un malade de la clinique de M. Nicolas présente des lésions pharyngées telles, que le doute s'impose entre syphilis et tuberculose. *Séro-réaction négative*. Inefficacité du traitement.

Cas 6. — Plusieurs tumeurs cérébrales enfin ont été examinées dans divers services. Trois ont donné des réactions de Wassermann positives. Nous ignorons à l'heure actuelle les résultats du traitement souvent très long à agir en pareil cas.

Au point de vue chirurgical, en définitive, nous adoptons entièrement ces deux conclusions : une réaction négative permet d'aiguiller un diagnostic, mais n'a pas une grande valeur; une réaction positive impose le traitement d'épreuve. (Thèse Lew, Paris, 1909.)

Toutes ces recherches ne donnent donc pas le droit de considérer la réaction de Wassermann comme une réaction absolument spécifique.

Faut-il, dès lors, conclure à l'abandon de la méthode parce que les renseignements fournis par elle ne permettent pas l'affirmation ou la négation du diagnostic, de manière absolue et définitive ? Assurément non. Nous verrons, du reste, que les infidélités et que les erreurs sont relativement peu fréquentes, et l'on conviendra,

d'autre part, que les cas où il faudra différencier cliniquement ou constater la coexistence de syphilis et de scarlatine ou de framboesia, de syphilis et de lèpre ou de maladie du sommeil resteront aussi une exception trop rare, pour que cette possibilité puisse amoindrir sensiblement la valeur du Wassermann, que nous considérons comme *pratiquement* spécifique.

LA REACTION DE WASSERMANN ET LES LIQUIDES ORGANIQUES.

Nous avons vu antérieurement que le sang nécessaire à la pratique de la réaction était recueilli par ponction veineuse. La technique de l'opération est la suivante : on place une ligature au-dessus du pli du coude, comme pour une saignée ordinaire. On ponctionne avec une aiguille fine une des veines saillantes; puis on aspire la quantité de sang nécessaire ou on le laisse couler goutte à goutte.

Pour simple qu'elle paraisse, pour simple qu'elle soit, d'ailleurs en réalité, cette opération n'est pas sans avoir encouru un double reproche : d'abord, a-t-on dit, elle est douloureuse; de plus, elle fait courir au malade un danger d'infection. A vrai dire, ces deux critiques sont sans grande valeur. D'une part, la douleur est tellement supportable, que les malades ne s'en plaignent habituellement pas. D'autre part, nous ne connaissons pas de sujets qui aient eu, à la suite de la ponction, un accident infectieux quelconque. Tout au plus peut-il se produire un petit hématome qui dure quelques jours.

Quoi qu'il en soit, et pour d'autres raisons plus sérieuses, du reste, il devait venir à l'esprit des auteurs d'expérimenter la méthode sur des liquides autres que le sé-

rum sanguin. Nous allons exposer rapidement les résultats qu'ils ont obtenus.

1° *Liquide céphalo-rachidien.* — La question la plus intéressante et la plus curieuse était de savoir si, au cours des syphilis nerveuses ou des accidents para-syphilitiques, on retrouverait dans le liquide céphalo-rachidien la présence des anticorps spécifiques. Levaditi, Ravaut et Yamanouchi ont montré au cours de leurs recherches sur ce liquide la fréquence de la réaction positive.

Il est vrai de dire que l'emploi de foie normal amène la réaction positive aussi bien que celui d'antigène spécifique; qu'il n'y a donc pas de vraie déviation du complément par un anticorps vraiment syphilitique. Les auteurs précités montrent que la déviation est due à des *lécithines*, ayant leur origine dans les tissus. De nombreux expérimentateurs, en Allemagne et en France, confirment cette opinion.

Ils maintiennent quand même la spécificité de la réaction, et ils l'attribuent à la présence dans les humeurs des syphilitiques, de substances spéciales, capables de dévier le complément en présence de ces *lécithines*.

Quoi qu'il en soit du mécanisme intime de la réaction, les résultats obtenus, pour empiriques qu'ils puissent être, montrent que l'emploi du liquide céphalo-rachidien dans le Wassermann vaut celui du sérum; non pas sans doute dans les cas où le mal paraît être généralisé au système circulatoire, mais assurément dans ceux où la syphilis du malade semble atteindre surtout le système nerveux. On obtient alors un pourcentage positif supérieur à celui que donne l'emploi du sérum sanguin.

Dans une étude sur le liquide céphalo-rachidien au

cours de la syphilis acquise et héréditaire (*Revue de médecine interne et de thérapeutique*, juin 1909), M. P. Ravaut a montré que les résultats fournis par le Wassermann étaient en rapport avec la teneur en albumine du liquide céphalo-rachidien, plutôt qu'avec sa réaction cytologique.

2° *Urines*. — Il serait intéressant dans la pratique de pouvoir expérimenter sur l'urine. Le liquide sur lequel on opérerait serait facile à se procurer. On n'a pas étudié beaucoup la question ; mais les quelques recherches opérées dans ce sens ne paraissent pas favorables. Pour notre part, nous avons effectué neuf fois la réaction avec l'urine et le sang. Nous avons obtenu trois fois une réaction positive dans les deux cas (syphilis sûre dans les trois cas) ; deux fois un résultat négatif dans les deux cas (1 cas de syphilis, 1 cas de non-syphilis) ; quatre fois un résultat discordant (4 cas de syphilis sûre, dont le Wassermann sang était 3 fois positif). Nous avons renouvelé les essais à plusieurs reprises en recherchant dans des urines la présence des anticorps et nous nous sommes heurté d'ordinaire à des résultats illisibles.

Tout récemment (*Wien. klin. Woch.*, janvier 1910), Bauer et Hirsch trouvèrent une réaction positive avec le sérum et l'urine d'un sujet très albuminurique. C'est ainsi qu'ils furent amenés à reprendre l'étude du Wassermann par l'urine. Chez un homme non syphilitique, il n'y a pas d'arrêt de l'hémolyse, sauf quelquefois à cause de l'acidité de l'urine ; mais cette action disparaît avec elle. Ils citent le cas où après précipitation de l'albumine par l'alcool, l'urine donna une réaction négative. Il était donc naturel de penser que la substance donnant

la déviation était dans l'albumine. Landsteiner et Müller avaient montré que les globulines du sérum sanguin donnent une réaction positive. On doit donc admettre que l'arrêt de l'hémolyse par l'urine provient des substances contenues dans les globulines qu'elle renferme. La globuline de l'urine en solution à 1 p. 100 donne un Wassermann positif, tandis que l'albumine de cette urine ou d'autres globulines laissent à même dose se faire l'hémolyse. Pour qu'une urine de syphilitique donne un Wassermann positif, il faut qu'elle contienne des globulines en quantité suffisante ; il n'est pas prouvé qu'une lésion des reins ou de ses vaisseaux soit nécessaire.

Jusqu'à ce jour, les expériences faites sur ce point sont trop peu nombreuses pour qu'on puisse donner à l'emploi de l'urine une valeur exacte. Celles qui ont été faites cependant n'apparaissent pas en sa faveur.

3° *Liquides organiques divers.* — De nombreux auteurs ont fait la réaction avec des liquides organiques divers ; Marchalko, Janezo et Cziki à l'étranger, Roger et Sabaréanu, Marie et Levaditi en France se sont occupés de cette question.

Marchalko fait la réaction avec du liquide pleural, péricardique, avec du liquide d'ascite, d'hydrocèle, d'œdème, et sur le cadavre dans 70 cas où le Wassermann sang était positif. Il obtient des résultats à peu de chose près concordants. Roger et Sabaréanu (Soc. méd. des hôpitaux de Paris, 1910) obtiennent deux réactions positives comme avec le sérum sanguin. Ils font quelques recherches avec du liquide de vésicatoire. Dans 9 cas, ils arrivent à des réactions de même sens. Nous-même avons fait le Wassermann chez 3 malades avec du liquide pleu-

ral et du sang. Dans les trois cas, la réaction avec le sang a été positive et deux fois seulement le liquide pleural a réagi dans le même sens.

Le Wassermann humoral n'a donc pas toujours le même sens que le Wassermann sérum. Dans une certaine mesure, peut-être la réaction humorale positive, surtout dans le cas où la réaction sérum est négative, indique-t-elle un processus évolutif local ? Rien jusqu'à maintenant ne légitime une affirmation, mais il est permis d'y penser.

Sérum du cadavre. — Jusque sur le cadavre, on a appliqué la méthode. Marschalko a fait le Wassermann dans ces conditions plus de 300 fois. Il a obtenu des résultats analogues à ceux obtenus avec le sérum du vivant. Seligman et Blume ont confirmé ces recherches.

INFLUENCE DU TRAITEMENT SUR LA REACTION VALEUR PRONOSTIQUE INDICATIONS THERAPEUTIQUES

A. — DANS LA SYPHILIS

Plusieurs questions se posent dont l'intérêt est considérable. Et tout d'abord peut-on empêcher l'apparition d'un Wassermann positif ? Un Wassermann positif peut-il, sous l'influence du traitement, être amené à devenir négatif ?

Cette modification heureuse obtenue est-elle quelque chose de définitif ?

Est-ce un signe sûr de guérison ? Le sujet est-il désormais tranquille, à l'abri de tous accidents ? La réaction permet-elle d'instituer ou de diriger un traitement ?

Les nombreuses recherches effectuées dans ce sens ont abouti à la publication de résultats en somme peu encourageants.

a) *Syphilis primaire*. — Il est admis, comme nous savons, par la plupart des auteurs, que la réaction n'apparaît positive qu'au bout de quelques semaines. Cette apparition tardive plaide-t-elle en faveur de l'excision chirurgicale du chancre ? Jusqu'à maintenant l'expé-

rience n'a pas été faite assez souvent pour qu'on puisse savoir si elle empêcherait régulièrement ou retarderait la constatation d'une séro-réaction positive. Il ne semble du reste pas que cette réaction apporte une indication bien utile à l'institution d'un traitement précoce. Lorsqu'elle apparaît, le tréponème depuis longtemps a franchi les voies lymphatiques ; la généralisation est faite.

Blumenthal et Roscher instituèrent dans trois cas un traitement précoce intensif. Dans les trois cas, la réaction devint positive. Ils virent de même apparaître des accidents de généralisation avec une réaction demeurée négative pendant les trois premiers mois. Fischer, étudiant la même question, publie deux cas où la séro-réaction négative avant et après le traitement n'empêcha pas l'apparition d'accidents secondaires graves.

Certains auteurs avec Neisser prétendent que le traitement précoce et intense amène la réaction à devenir négative. Blumenthal et Roscher, malgré plusieurs insuccès, et après eux Fischer, sont du même avis ; mais c'est loin d'être là une règle absolue. Les exceptions sont trop nombreuses et les malades présentent trop régulièrement par la suite les accidents ordinaires pour qu'on puisse conclure à une valeur pronostique. C'est l'opinion de Fischer qui n'accorde au traitement qu'une influence sur le sens de la réaction. Aux mêmes conclusions arrive Blank. Bien plus, Curioni met en garde contre le traitement du début, qu'il considère comme capable d'empêcher la formation salutaire des anticorps.

b) *Syphilis secondaire*. — A ce stade de l'infection, de nombreux auteurs, tels que Marschalko, Neisser, Janezo, Cziki, admettent que les cas où la réaction demeure né-

gative, correspondent à des syphilis bénignes. Ils se basent sur ce fait que le traitement amène à la fois une réaction négative et la disparition des accidents secondaires. Malheureusement, ici encore les exceptions sont courantes. Fischer expose que dans 13 cas de syphilis secondaire à réaction positive, le traitement amena bien une réaction négative ; mais dans la suite d'autres manifestations apparurent et le sens de la réaction changea de nouveau. De plus, il observe que la plupart des réactions négatives s'accompagnent d'accidents nerveux et que l'apparition d'une manifestation cutanée amène le plus souvent une modification positive. Dans d'autres cas, il voit le Wassermann positif jusqu'à l'apparition d'un accident secondaire devenir négatif après.

Le traitement influence fréquemment le sens de la réaction. Neisser, Wassermann, Boas et Marschalko admettent la bénignité des cas où apparaît l'hémolyse. Mais Fischer signale 6 cas de réactions devenues franchement négatives, ce qui n'empêche pas les accidents de se répéter quand même dans la suite.

De tout cela, il semble résulter que la valeur pronostique de la méthode à la période secondaire comme au moment de l'accident primitif est inexistante.

c) *Syphilis tertiaire*. — Les traitements antérieurs suivis par les malades présentant des accidents tertiaires ne paraissent pas avoir d'influence sur le pourcentage des réactions positives. Quelques auteurs, avec Purkhauer, prétendent que le traitement rend négatifs des cas primitivement positifs de syphilis tertiaire avec accidents. Les auteurs publient à ce sujet un pourcentage qui varie de 13 à 18 p. 100. Blaschko, au Congrès de Budapest,

publie une statistique énorme portant sur plus de 10.000 cas, par laquelle il cherche à établir l'action du traitement sur le sens de la réaction. Il pense même pouvoir tirer de là des indications thérapeutiques précieuses, basées sur la présence ou sur l'absence de l'hémolyse.

D'autres auteurs, au contraire, comme Heinrich, prétendent que le traitement à cette période est sans influence, même sur le sens de la réaction.

Ces idées semblent confirmées par les recherches de Minassian et Viana. Pour eux, les malades sans accidents actuels et ceux traités de façon intensive réagissent de la même façon.

Des réactions positives apparaissent fréquemment chez des tertiaires en cours de traitement pour manifestations actuelles, aussi bien que chez des sujets traités autrefois et sans accidents.

Il reste donc établi que les traitements antérieurs sont sans influence sur le sens de la réaction des tertiaires. Les traitements de la période agissent faiblement dans la proportion de 13 à 18 p. 100.

Quant à la valeur pronostique, bien que des documents nombreux manquent pour l'établir, il n'apparaît pas qu'elle doive exister. Car on ne sait pas en présence d'une réaction positive si l'on a affaire à une syphilis en activité ou si le sérum examiné appartient simplement à un ancien spécifique.

d) *Syphilis latente*. — Fischer a étudié avec soin l'influence des traitements antérieurs sur le sens de la réaction. Ses recherches, qui ont porté sur 209 cas, peuvent se résumer ainsi :

Chez des malades ayant subi 1 traitement	39 % des cas +
— — 2 —	33 % — +
— — 3 —	37 % — +
— — 4 —	63 " " — +

On voit par là que les malades ayant subi quatre cures se présentent avec une réaction affirmative, plus fréquemment que les autres traités moins souvent. De même les malades traités une seule fois ou traités trois fois accusent un pourcentage positif supérieur à celui de ceux qui n'ont subi que deux cures. Il en résulte que l'on peut conclure à l'inefficacité des traitements antérieurs sur le sens actuel de la réaction.

Il s'agit là de syphilis précocement latentes ; nous voulons dire de celles qui pendant plus de quatre ans n'ont présenté aucun accident.

Dans ces conditions, Fischer publie 19 cas, sur lesquels 15 sont positifs et 4 seulement négatifs. Sous l'action thérapeutique, 5 cas positifs deviennent négatifs, soit dans la proportion de 33 p. 100.

S'adressant d'autre part à des cas de syphilis tardivement latente, Purkhauer, à la clinique de Neisser, ainsi que Blumenthal et Roscher établissent un rapport entre l'action du traitement et le sens de la réaction.

Fischer s'applique à confirmer leurs recherches sans parvenir aux mêmes résultats.

Ici donc encore, dans les syphilis précocement ou tardivement latentes, on arrive aux mêmes conclusions : les traitements antérieurs sont sans influence. La cure du moment fait réagir négativement des sérums primitivement positifs dans la proportion de 1 p. 3.

Quant à la valeur pronostique, elle continue à être

nulle dans les syphilis latentes comme dans les périodes précédentes.

Ces faits semblent confirmer les idées de Gaucher, qui accorde bien au mercure une valeur thérapeutique indiscutable, une action curative merveilleuse, mais lui refuse une qualité prophylactique quelconque.

e) *Hérédo-syphilis*. — La question de la syphilis héréditaire est d'un intérêt considérable. Il est clair que si le Wassermann permettait d'affirmer que tel père et telle mère syphilitiques peuvent à coup sûr donner naissance à des enfants sains, il serait inutile d'insister sur ses avantages. Malheureusement, il n'en est rien. Le traitement spécifique, institué chez la mère agit bien sur le sens de la réaction. C'est ainsi qu'on voit le plus souvent le sérum des enfants issus de mères bien traitées pendant leur grossesse réagir négativement. Cette action est d'autant plus nette, elle souffre d'autant moins d'exceptions qu'il s'agit de syphilis non florides et soignées depuis plus longtemps. Un enfant venant au monde dans ces conditions ne présente aucune tare, aucune lésion pouvant laisser supposer qu'il soit hérédo ; faut-il en conclure qu'il est sain, définitivement ? Les observations faites dans ce sens n'autorisent pas à l'affirmer. Souvent, en effet, on voit survenir à plus ou moins longue échéance, quelquefois très rapidement, des accidents contagieux qui ne permettent pas de douter.

Mauriac (thèse de Bordeaux, 1909) cite une observation communiquée par Salmon à la Société de l'Internat (février 1909) qui montre l'importance que peut avoir le séro-diagnostic. « Un enfant, dit-il, naît d'un père et d'une mère syphilitiques : il arrive à terme et ne présente au-

cun accident. Sur le refus des parents, le médecin ne peut instituer au nourrisson un traitement mercuriel : la séro-réaction effectuée donne un résultat nettement positif. Malgré l'absence de tout signe clinique, l'enfant était syphilitique. »

Thomsen et Boas étudiant la réaction de Wassermann dans la syphilis congénitale arrivent à ces conclusions qu'une réaction négative chez la mère augmente pour l'enfant les chances de naître sain ; qu'un nouveau-né réagissant négativement à sa naissance peut dans la suite présenter une réaction positive.

Girauld étudiant la même question (th. Paris, 1909) arrive à des conclusions semblables : une réaction positive est presque toujours en rapport avec une syphilis maternelle floride et non traitée. Dans les syphilis anciennes la réaction est presque constamment négative. Un résultat positif doit attirer l'attention dans le sens d'une syphilis latente.

Toutes ces constatations ne donnent pas d'indications pronostiques et thérapeutiques satisfaisantes. Elles confirment des données cliniques, mais n'apportent pas de nouvelles lumières.

B. — DANS LES MALADIES A ÉTIOLOGIE SYPHILITIQUE

De nombreux auteurs font des recherches de même ordre et s'essaient à établir les indications pronostiques ou thérapeutiques que peut fournir la méthode.

a) *Tabes*. — Il est de notion courante qu'on relève fréquemment la syphilis dans les antécédents des ataxiques. Citron prétend que seuls les syphilitiques pas ou mal

soignés deviennent tabétiques. Lesser dit que les syphilis latentes à Wassermann négatif n'ont rien à craindre du tabes. Il croit même qu'on est autorisé à se baser sur les résultats fournis par cette méthode pour régler la thérapeutique et continuer le traitement jusqu'à ce que la réaction devienne négative.

D'autres auteurs, entre autres, Neisser, Kron, Schut-zer tirent de leur expérience des conclusions moins précises. Ils montrent en effet que les statistiques des tabes sont les mêmes pour les syphilis bien ou mal soignées.

En l'état actuel de nos connaissances, il faut avouer que la séro-réaction de Wassermann ne permet pas de prévoir l'apparition possible d'un tabes ; elle ne permet donc pas d'instituer un traitement préventif ; s'il apparaît, elle ne donne pas d'indication thérapeutique curative. Elle fournit seulement une preuve de plus plaidant en faveur de la parenté du tabes et de la syphilis : parenté d'ailleurs établie déjà cliniquement.

b) *Paralysie générale*. — Comme pour le tabes, Lesser prétend que les syphilis latentes avec réaction négative sont à l'abri de la paralysie générale. Il en déduit qu'il faut traiter tous les syphilitiques à réaction positive jusqu'à ce qu'ils réagissent négativement. Mais l'on sait que si dans certains cas le traitement mercuriel améliore un peu la paralysie générale, il en est d'autres où il est contre-indiqué parce qu'il l'aggrave manifestement.

Marie, qui a étudié particulièrement la question, prétend, grâce au Wassermann, régler la thérapeutique. Si la réaction est plus positive avec le sang qu'avec le liquide céphalo-rachidien, il faut instituer un traitement.

Si, au contraire, le liquide céphalo-rachidien réagit plus positivement que le sérum sanguin, il faut s'abstenir.

Ici, comme pour le tabes, les renseignements fournis ne permettent pas d'accorder à la séro-réaction une valeur pronostique quelconque. Elle ne peut éveiller l'attention sur l'apparition d'une paralysie générale possible, et il est peu probable que la maladie une fois réalisée, elle fournisse les indications d'une méthode thérapeutique efficace.

c) *Aortites*. — Il est établi maintenant, et chacun sait que les insuffisances aortiques d'origine artérielle et nombre de lésions vasculaires sont consécutives à la syphilis. Là, comme ailleurs, le Wassermann n'apporte pas de renseignements utiles ; il n'autorise pas à instituer un traitement dirigé de façon spéciale ; il ne permet pas davantage de prévoir chez un spécifique la menace d'une complication artérielle quelconque.

d) *Autres maladies*. — Nous ne dirons rien pour l'instant d'autres maladies, telles que dilatations des bronches, néphrites, démences de toutes sortes, maladies diverses du système nerveux. Leurs liens de parenté avec la syphilis ne sont pas établis de façon suffisante pour qu'on puisse mettre leurs méfaits sur le compte de cette diathèse.

Du reste, l'application du Wassermann à l'étude de ces maladies n'a pas été faite suffisamment pour qu'on en puisse tirer des indications précises et utiles,

RESULTATS DES AUTEURS

Statistiques.

Depuis les premiers résultats publiés par Wassermann lui-même, de nombreuses statistiques ont paru dans tous les pays. C'est en les comparant qu'on peut en retirer d'utiles enseignements. Nous allons exposer dans ce chapitre les résultats obtenus et publiés par les auteurs dans la syphilis et dans les maladies qui s'y rattachent par une parenté étiologique quelconque.

A. — DANS LA SYPHILIS

1° *Syphilis primaire*. — Pour certains auteurs, le Wassermann est positif dès l'apparition du chancre. Pour d'autres (Marschalko, Janezo, Cziki) il ne l'est pas en général avant la quatrième semaine. Pour la plupart, d'ailleurs, au début, la réaction demeure négative. Cette période varie un peu suivant les auteurs. Les uns, nous venons de le voir, comptent quatre semaines. D'autres, avec Blumenthal et Roscher en comptent six. Fischer étudiant 176 cas de syphilis primaires arrive aux résultats suivants : avant quatre semaines : Wassermann toujours négatif ; de la 5^e à la 6^e le pourcentage des cas positifs s'élève à 24,5 p. 100 ; de la 7^e à la 8^e, il monte à

72 p. 100 ; de la 8^e à la 9^e il est de 88 p. 100 ; à la 10^e semaine et au delà il atteint 89 p. 100. Blachko arrive aux mêmes conclusions.

En examinant les statistiques nombreuses qui se rapportent à cette éprhode, on relève les pourcentages suivants :

Wassermann et Neisser, 73 p. 100 +

Mühsam (Soc. méd. berlinoise, 4 mars 1908), 10 cas dont 1 seul positif, 10 p. 100 +.

Hoffmann et Blumenthal (janvier 1908, *Dermat. Zeitsch.*), 12 cas : 6 + 6 — = 50 p. 100 +.

Citron et Blaschko, 89 p. 100 +.

Brucke et Stern, 27 cas : 13 + 14 — = 48,2 p. 100 +.

Levaditi et ses collaborateurs Marie, Yamanonchi et Laroche publient 7 cas de syphilis primaire datant de 8 à 15 jours : 2 + 5 — = 40 p. 100 + et 7 cas de syphilis datant de 15 à 30 jours dont 4 + 3 — = 56 p. 100 +.

Noguchi : 7 cas dont 5 + = 71 p. 100 +.

Joltrain : 15 cas, dont 12 + = 80 p. 100 +.

Mauriac : 16 cas, dont 12 + = 75 p. 100 +.

Bruhns et Halberstaedter, 89 p. 100 +.

Fischer et Meier, 66 p. 100 +.

Ledermann, 65 p. 100 +.

Friedlaender, 69 p. 100 +.

Ces pourcentages élevés de cas positifs donnent à la méthode une valeur diagnostique intéressante à la période primaire, quelques semaines après le chancre.

De plus, le laps de temps nécessaire après l'inoculation pour que la réaction apparaisse vient éclairer les recherches de M. Queyrat. On sait que cet auteur a démontré la réinoculation possible chez un syphilitique dans

les onze jours qui suivent l'apparition de l'accident primitif. C'est après cette période seulement que la généralisation du virus amène dans le sérum, en provoquant l'immunité, la formation des anticorps spécifiques décelés par le Wassermann.

2° *Syphilis secondaire*. — La proportion des cas positifs augmente :

Wassermann-Neisser, 101 cas, 73 p. 100.

Fleischmann, 54 cas : $52 + 2 = 96$ p. 100+.

Hoffmann et Blumenthal, 49 cas : $40 + 9 = 82$ p. 100+.

Blaschko et Citron (pér. sec. avec accidents) : 98 p. 100+ ; (pér. sec. sans accidents) : 81 p. 100+.

Brucke et Stern (syp. sec. traitées : $31 + 14 = 45,1$ p. 100+ ; (syp. sec. non traitées) : $132 + 115 = 87,1$ p. 100+.

Levaditi, Yamanouchi, Laroche, 18 cas dont $15 + = 83$ p. 100+.

Noguchi, 27 cas, dont $23 + = 85,1$ p. 100+.

Joltrain, 32 cas, dont $30 + = 93,7$ p. 100+.

Mauriac, 18 cas, dont $15 + = 83,3$ p. 100+.

Fischer, 91 p. 100+.

Gross et Volk, 77 p. 100+.

Blumenthal, 95 p. 100+.

Des chiffres aussi éloquents indiquent à cette période une valeur diagnostique sur laquelle il est inutile d'insister.

3° *Syphilis tertiaire*. — A ce stade, les pourcentages sont variables mais toujours élevés :

Neisser, 73 p. 100+.

Hoffmann et Blumenthal, 88 p. 100+.

Blaschko et Citron (pér. tert. avec accidents), 91 p. 100+ ; (pér. tert. sans accidents), 57 p. 100+.

Brucke et Stern (syph. tert. traitées), 45,4 p. 100+ ; (syph. tert. non traitées), 66,6 p. 100+.

Friedlaender, 67 p. 100+.

Levaditi, Marie, Laroche, 62 p. 100+.

Mauriac, 76,4 p. 100+.

Noguchi, 94,4 p. 100+.

Behring, 82 p. 100+.

Fischer, 86 p. 100+.

Ledermann, 96 p. 100+.

Gross et Volk, 76 p. 100+.

Cette proportion très élevée de cas positifs montre tout l'intérêt pratique de la méthode.

4° *Syphilis latente*. — Nous faisons entrer dans cette catégorie, d'accord avec la plupart des auteurs, les syphilitiques qui pendant plus de quatre ans n'ont présenté aucun accident.

Les résultats publiés sont variables :

a) *Syphilis précocement latente*.

Wassermann et Neisser, 58 p. 100+.

Blaschko, 43 p. 100+.

Behring, 48 p. 100+.

Blaschko et Citron, 80 p. 100+.

Brucke et Stern, 50 p. 100+.

Brühns et Halberstaedter, 43 p. 100+.

Fischer, 62 p. 100+.

Fleischmann, 52 p. 100+.

Gross et Volk, 30 p. 100+.

Hoffmann et Blumenthal, 67 p. 100+.

Ledermann, 78 p. 100+.

Mauriac, 57,1 p. 100+.

Friedlaender, tout récemment (*Archiv. für dermat. u. syph.*, 1910, t. 100), publie 425 cas de syphilis de plus de quatre ans sans accidents avec 46 p. 100 de cas positifs.

b) *Syphilis tardivement latente*. — On trouve les résultats suivants :

Wassermann-Neisser, 58 p. 100+.

Citron (clinique de Krause), 25 p. 100+.

Noguchi, 61,1 p. 100+.

Blaschko, 57 p. 100+.

Brucke et Stern, 50 p. 100+.

Brühns et Halberstaedter, 28 p. 100+.

Citron et Blaschko, 60 p. 100+.

Fischer, 53 p. 100+.

Hoffmann et Blumenthal, 38 p. 100+.

Mauriac, 44,5 p. 100+.

Ces statistiques montrent dans les syphilis latentes un pourcentage de cas positifs inférieur à celui qu'on obtient dans les syphilis en évolution. Blumenthal, tout récemment (*Dermat. Zeits.*, 1910, 1 et 2) admet qu'une réaction positive est en rapport avec une phase d'activité du spirochète et qu'une réaction négative correspond au contraire à une période de repos.

5° *Hérédosyphilis*. — En 1907, Wassermann montra que le sang des hérédosyphilitiques pouvait donner une réaction positive. Fischer et Meier en publient 4 cas. Nous-même avons observé 5 hérédosyphilis, qui 4 fois réagirent positivement. On ne trouve pas une concordance aussi parfaite qu'on pourrait le croire à priori entre le sens du Was-

sermann chez la mère et chez son enfant. Bar et Daunay (10 octobre 1908) à la Société obstétricale de France ont communiqué les résultats de leurs expériences consignés par M^{lle} Montreuil (thèse, Paris, 1909 : La réaction de Wassermann). Ils arrivent à conclure que dans les cas de syphilis maternelle floride, le Wassermann est plus souvent positif chez la mère (44,47) que chez l'enfant et inversement ; de plus que dans les syphilis de vieille date ou latentes, les résultats sont le plus souvent négatifs : enfin, que si la réaction n'est pas positive chez toutes les femmes syphilitiques, du moins elle ne l'est jamais chez celles qui ne le sont pas.

De nombreuses recherches furent faites à la fois sur la mère et sur l'enfant par Knœpfelmacher et Lehndorf, Thomsen et Boas, Bauer. Ce dernier a étudié 125 mères et 127 nourrissons. Il montre que les mères saines en apparence, dont les maris et les enfants sont syphilitiques, sont en réalité des syphilitiques latentes à réaction souvent positive et que les enfants sains d'apparence sont des syphilitiques latents s'ils sont issus de mères spécifiques. A la lumière de ces faits, les lois de Colles et de Profeta s'éclairent. La syphilis conceptionnelle, telle qu'on l'entend d'ordinaire n'existe donc pas. Un enfant syphilitique de père syphilitique est fatalement issu par là-même de mère spécifique. L'infection chez la mère est latente, mais elle n'en existe pas moins. Le Wassermann le montre dans la proportion imposante de 78 p. 100 des cas (Knœpfelmacher et Lehndorf).

Récemment encore, MM. Fouquet et Brin ont insisté sur l'intérêt de la réaction dans l'histoire de la syphilis héréditaire.

Dans deux cas de dystrophies hérédo-syphilitiques, M. Joltrain a eu des réactions positives. » Ce résultat, dit-il, démontre comment la syphilis est le plus souvent à la base des dystrophies héréditaires, fait depuis longtemps déjà soutenu par le professeur Gaucher. »

B. — Dans la syphilis avérée à toutes ses périodes

En publiant une sorte de statistique générale des cas de syphilis à toutes ses périodes où la réaction a été faite, on arrive à un pourcentage dont l'éloquence dispense d'autres commentaires :

Wassermann et Plaut, 69 p. 100+.

Wassermann et Neisser, 73 p. 100+.

Wassermann et Plaut, 78 p. 100+.

Citron, 75 p. 100+.

Mayer, 90 p. 100+.

Fleischmann, 96 p. 100+.

Leber, dans les cas d'accidents oculaires, 100 p. 100+.

Michaelis, 75 p. 100+.

Hoffmann et Blumenthal, 68 p. 100+.

Höhne, 63,2 p. 100+.

Mühsam, 60 p. 100+.

Levaditi, Yamanouchi et Laroche, 83 p. 100+.

Noguchi, 76 p. 100.

Blumenthal, 60 p. 100.

Ces statistiques établies avec un nombre d'expériences fort considérables montrent que la déviation du complément au cours de la syphilis est assez fréquente pour qu'on puisse accorder à la réaction de Wassermann une valeur diagnostique que l'on ne doit pas négliger.

C. — Dans les maladies dites parasymphilitiques

De nombreuses recherches ont été faites avec le Wassermann dans les maladies parasymphilitiques ; les résultats varient un peu avec les auteurs.

1° *Tabes*. — Les statistiques publiées indiquent dans le tabes des pourcentages assez élevés.

Citron, 81 p. 100+.

Frankel et Handel, 33 p. 100+.

Blumenthal, sur 5 cas, 100 p. 100+.

Hoffmann et Blumenthal (*Dermat. Zeitsch.*, janv. 1908), 50 p. 100+.

Blaschko et Citron, 67 p. 100+.

Neisser, Brück et Schültz, 66 p. 100+.

Noguchi, 25,4 p. 100+.

Friedlaender, 81,2 p. 100+.

Raviart, Breton et G. Petit, 1 cas examiné, +.

Mauriac, 16,6 p. 100+.

Fischer, 50 p. 100+.

Marschalko, Janezo et Cziki, 90 p. 100+.

2° *Paralysie générale*. — Les cas de réactions positives sont ici encore plus nombreux. Presque toutes les recherches dans les cas de PG ont été faites avec du liquide céphalo-rachidien.

Citron, 3 PG=3+, 100 p. 100+.

Frankel et Handel, 86 p. 100+.

Neisser, Brück et Schültz, 87 p. 100+.

Raviart, Breton et G. Petit, 93,4 p. 100+.

Gayet et Cannac, 93 p. 100+.

Levaditi, Marie, Yamanouchi, 93 p. 100 + avec liq. CR.
59 p. 100 avec sérum sanguin.

Mauriac, 80 p. 100 +.

3° *Insuffisances aortiques d'origine artérielle.* — L'ensemble des cas observés accuse ici encore un pourcentage considérable de résultats positifs.

Citron, dans 19 cas d'insuffisance aortique pure ou compliquée de lésions mitrales, obtient 62,6 p. 100 de cas +.

Fraenkel et Much, sur 6 cas ont 6 résultats positifs = 100 p. 100 +.

Marschalko, Janezo et Cziki, sur 47 cas ont 34 résultats positifs = 72,3 p. 100 +.

Laubry et Parvu trouvent la réaction positive dans la plupart des cas d'anévrysmes de l'aorte ; de même sur 15 cas d'affections aortiques, 11 réagissent positivement, soit 73,3 p. 100 +.

Danielopolu arrive aux mêmes résultats, 73,3 p. 100 +.

Mauriac (Soc. de biol., mars 1909) cite deux cas d'anévrysme aortique avec réaction positive.

Joltrain en cite également deux cas ayant réagi positivement. Donath prétend que la réaction de Wassermann montre la syphilis dans 85 p. 100 des cas de lésions aortiques, même quand on ne la soupçonne pas.

D. — En dehors de la syphilis

Si l'on compare aux précédentes les statistiques obtenues en expérimentant sur des sujets indemnes de syphilis, selon toute vraisemblance du moins, on est frappé de la différence énorme des pourcentages des cas posi-

tifs qui, si l'on excepte les framboësia, lèpre, trypanosomiase et scarlatine, s'abaissent à près de 0 p. 100.

Levaditi et Latapie, 19 non syphilitiques, 1 + (lupus).

Citron, 154 malades non syphilitiques, 154 —, soit 100 p. 100 —.

Fleischmann, 38 sujets non syphilitiques, 38 —, soit 100 p. 100 —.

Hœhne, 23 sujets non syphilitiques, 23 —, soit 100 p. 100 —.

Bar et Daunay, 14 femmes saines et enceintes, 14 —, soit 100 p. 100 —.

Mauriac, 36 sujets non syphilitiques, 1 seul résultat positif. Encore, dans ce cas, le malade était-il atteint d'épithélioma de la langue.

Blumenthal, 95 p. 100 de cas négatifs.

Lesser, tout dernièrement (*Presse méd.*, 15 juin 1910), croit n'avoir trouvé que deux cas positifs sur 5.000 sujets.

RESULTATS PERSONNELS

I. — Non Syphilitiques.

Nous-même, en collaboration avec MM. Laurent et Garin, avons fait la réaction de Wassermann dans plus de 200 cas. Les résultats que nous avons obtenus confirment les recherches des auteurs dont nous avons publié les résultats dans le chapitre précédent. Nous nous sommes tenu strictement à la technique primitive de Wassermann, telle que nous l'avons exposée précédemment.

Nombre des séro-réactions 50

Nombre de réactions négatives 45

Nombre de réactions positives 5

Les 5 réactions positives se répartissent ainsi :

1 cas de diabète. Il nous a été impossible de savoir si le malade avait eu la syphilis autrefois.

2 cas de lèpre, ce qui est classique.

1 cas de lésion cutanée de nature indéterminée, mais sur lequel le traitement mixte est resté sans effet.

1 cas de lupus.

II. — Syphilitiques ou considérés comme tels.

Nombre des séro-réactions 150

Nombre des séro-réactions positives 117

Nombre des séro-réactions négatives 33

Pourcentage des réactions positives : 78 p. 100

Ces séro-réactions positives peuvent être classées comme ci-après, suivant la date d'ancienneté de l'accident primitif.

A. — SYPHILIS HÉRÉDITAIRE

Nombre des séro-réactions	5
Nombre des séro-réactions positives	4
Nombre des séro-réactions négatives	1
<i>Pourcentage des cas positifs : 80 p. 100</i>	

B. — SYPHILIS DANS LES DEUX PREMIÈRES ANNÉES APRÈS LE CHANCRE (avec accidents au moment de la réaction)

Nombre des séro-réactions	28
Nombre des séro-réactions positives	23
Nombre des séro-réactions négatives	5
<i>Pourcentage des cas positifs : 82 p. 100</i>	

C. — SYPHILIS TERTIAIRES AVEC ACCIDENTS CUTANÉS

Nombre des séro-réactions	36
Nombre des séro-réactions positives	27
Nombre des séro-réactions négatives	9
<i>Pourcentage des cas positifs : 75 p. 100</i>	

III. — Maladies à étiologie syphilitique ou considérées comme telles par les auteurs classiques.

A. — TABES

Nombre des séro-réactions	18
Nombre des séro-réactions positives	14
Nombre des séro-réactions négatives	4
<i>Pourcentage des cas positifs : 77 p. 100</i>	

B. — PARALYSIE GÉNÉRALE

Nombre des séro-réactions	11
Nombre des séro-réactions positives	6
Nombre des séro-réactions négatives	5

Pourcentage des cas positifs : 55 p. 100

C. — INSUFFISANCES AORTIQUES D'ORIGINE ARTÉRIELLE.
ANÉVRYSMES DE L'AORTE

Nombre des séro-réactions	19
Nombre des séro-réactions positives	13
Nombre des séro-réactions négatives	6

Pourcentage des cas positifs : 68 p. 100

D. — DILATATION DES BRONCHES

On sait que l'école lyonnaise, avec M. Tripier, admet la parenté de la syphilis et de la dilatation des bronches. Il était intéressant de chercher par le Wassermann à contrôler cette idée. Nous avons eu l'occasion d'expérimenter sur 5 cas. Chaque fois la réaction a été positive. Ce résultat, pour encourageant qu'il soit, ne permet pas d'être trop affirmatif, et la question appelle de nouvelles recherches.

Nombre des séro-réactions	6
Nombre des séro-réactions positives	6
Nombre des séro-réactions négatives	0

Pourcentage des cas positifs : 100 p. 100

E. — AUTRES MALADIES TELLES QUE : HÉMIPLÉGIE, NÉPHRITE DE NATURE INDÉTERMINÉE, MORTALITÉ INFANTILE, ETC.

Nombre des séro-réactions	28
Nombre des séro-réactions positives	21
Nombre des séro-réactions négatives	7

Pourcentage des cas positifs : 75 p. 100

Enfin, 5 cas de scarlatine nous ont donné 5 réactions négatives.

Nos résultats confirment bien la valeur diagnostique du Wassermann, lorsqu'il est positif, et ils concordent à peu près avec ceux des statistiques allemandes récentes.

RENSEIGNEMENTS PRINCIPAUX FOURNIS PAR LA SERO-REACTION DE WASSERMANN

De l'étude qui précède et des statistiques publiées il semble qu'on puisse tirer quelques indications sur l'emploi de la méthode de Wassermann. On peut en dégager les renseignements qu'elle fournit et établir par là même son importance en clinique.

Il est clair que pour les accidents primitifs, la méthode ne fournit pas d'indications très utiles ; nous avons vu que la réaction restait négative pendant une période de quelques semaines ; en général, presque jusqu'à l'apparition des premiers accidents secondaires. Même à ce dernier stade, pour les lésions cutanées ou muqueuses elle doit céder le pas à la recherche du tréponème à l'ultramicroscope en particulier, qui demeure la méthode de choix. En cas de résultat négatif seulement, la recherche du Wassermann pourra montrer la spécificité des lésions (Nicolas et Moutot, *Journal médical français*, 15 avril 1910). Dans un cas où l'accident primitif avait passé presque inaperçu, nous avons eu, avec M. Laurent, l'occasion de faire un Wassermann, dont le sens positif nous permit de faire un diagnostic et d'instituer un traitement. Quelque temps après l'apparition d'accidents secondaires typiques vint justifier la réaction.

Lorsque le chancre a été nettement défini, lorsque les accidents de la seconde période sont caractéristiques, il semble que le secours de la méthode soit superflu. D'une façon toute générale, il est entendu que dans de telles conditions la clinique suffit à elle seule à établir un diagnostic ferme. Mais il est des cas où des symptômes moins nets laissent une place au doute. C'est à ce moment que le Wassermann peut fournir une indication utile. Joltrain cite deux cas où il permit de trancher entre le diagnostic de roséole et celui de pityriasis rosé de Gibert.

Lorsque la syphilis enfin atteint la période tertiaire, la séro-réaction donne des indications diagnostiques sérieuses. Elle est encore le seul moyen de déceler une infection latente.

Blumenthal, tout récemment (*Dermat. Zeitsch.*, 1910), publie un travail d'ensemble où il montre qu'une réaction positive affirme la syphilis, si l'on peut excepter la framboesia, la scarlatine et la lèpre. Il ajoute qu'une réaction négative donne 95 chances pour 100 en faveur de la non syphilis.

Friedlaender (*Archiv. für dermat. u. syphil.*, 1910, t. 100) arrive à des conclusions analogues : la place de la réaction de Wassermann, dans le diagnostic de la syphilis, est assurée ; mais, ajoute-t-il, il faut savoir l'interpréter, apprécier sa réalisation, son absence, sa faiblesse, son évidence, concurremment aux renseignements cliniques. Ainsi se trouve justifié aujourd'hui ce qu'écrivait Fornet au mois de mai 1908 (*Presse médicale*) : « Vu l'importance du séro-diagnostic au point de vue pratique, il serait à souhaiter que des examens fussent pratiqués avec toutes les garanties possibles d'exactitude par des

laboratoires d'Etat qui les centraliseraient et en mettraient gratuitement les résultats à la disposition des praticiens. » Cette question, d'ailleurs, occupe les auteurs allemands, MM. Freudenberg, Mühsam, Michaëlis, Lesser, Abel, Blaschko (*Presse Médicale*, 15 juin 1910) arrivent à exprimer des désirs semblables. Les divers instituts auxquels on s'adresse envoient des résultats différents positifs ou négatifs ; rarement on signale les cas douteux qui sont pourtant très fréquents (Freudenberg, Blaschko). De plus, on interprète différemment, dans certains cas ; il est indispensable qu'il existe une entente entre les divers instituts et la manière de s'exprimer. C'est dans ces conditions seulement que la méthode pourra donner toute la mesure de sa valeur.

Peut-on tirer du Wassermann un enseignement utile sur l'efficacité du traitement ? Certains auteurs pensent que grâce à lui « on pourra se rendre un compte plus exact de l'action du traitement et de la nécessité ou de le prolonger ou de le cesser » (Mauriac).

Fr. Bering estime qu'en thérapeutique, la constitution d'une séro-réaction positive a la signification d'un symptôme ; il en conclut qu'il faut agir énergiquement quand elle se produit, comme s'il s'agissait d'un autre accident.

Il trouve que la réaction positive disparaît d'autant plus vite que la cure est plus énergique et il conseille de commencer un traitement précoce pour empêcher si possible qu'elle apparaisse dans la suite.

Fischer, qui a étudié beaucoup la question, ne pense pas de même. Sans nier la spécificité clinique de la réaction à laquelle il accorde une grande valeur diagnostique, il montre qu'elle ne correspond pas chez tous les su-

jets à une évolution de la maladie. Elle change de sens avec la thérapeutique, mais elle ne fournit, à ce point de vue, aucune indication utile. A la période latente, elle ne peut pas commander une suspension ou une reprise de traitement.

J. Stopezanski estime que la thérapeutique basée sur le Wassermann n'aura de valeur que lorsque de nombreuses statistiques auront montré la coïncidence constante de réactions toujours négatives et de syphilis sans accidents. Nous pensons qu'à l'heure présente, il faut s'en tenir à ces conclusions.

« En présence de certains phénomènes morbides survenant chez un syphilitique, la question se pose souvent de savoir si l'on doit les rattacher à leur avarie... un séro-diagnostic positif sera pour nous une indication au traitement mercuriel... » (Mauriac.) Mais ici, la réaction positive ne donne que la notion de syphilis antérieure. Elle ne permet pas de lui rattacher telle ou telle lésion, tel ou tel symptôme ; l'indication qu'elle fournit est donc superflue. Ce n'est pas elle alors qui commande l'emploi du mercure, mais bien la connaissance des antécédents du sujet et le caractère des phénomènes morbides, rebelles aux traitements ordinaires.

Si quand la diathèse d'un malade est connue, la séro-réaction est sans intérêt, il n'en va pas de même lorsque rien ne peut démontrer la réalité d'une syphilis niée de bonne ou de mauvaise foi. C'est alors qu'à la lumière du Wassermann on peut établir un diagnostic, qui impose le traitement d'épreuve. Mauriac publie à ce sujet une observation typique. Nous-même avons insisté sur un cas rapporté par M. Leriche, à la Société médicale des hô-

pitaux de Lyon, 1910, où le diagnostic erroné d'ostéosarcome avait été fait par plusieurs chirurgiens, et que le mercure améliora et guérit rapidement.

Dans plusieurs autres cas, avec MM. Laurent et Garin (*Lyon Chirurgical*, août 1910) nous avons pu trancher des diagnostics hésitants.

Ce qui nous amène à penser que toutes les fois où la syphilis sera supposée, il faudra faire le Wassermann.

La présence des anticorps décelée dans le lait des femmes syphilitiques légitime cette idée qu'on en peut tirer un renseignement utile quand il s'agit de se prononcer sur le choix d'une nourrice ? Levaliti croit, en effet, que la recherche des anticorps fournira de précieuses garanties. Guicciardi pense qu'on ne les trouve pas chez les femmes ayant une syphilis de plus de trois ans. Hans Bab considère que les anticorps contenus dans le lait de la mère constituent pour son enfant un véritable médicament. O. Thomson, qui sur cette question a fait de nombreuses recherches, trouve avec le lait une réaction souvent positive ; quelquefois même, lorsque le sérum sanguin réagit négativement. La réaction apparaît pendant les deux ou trois premiers jours après l'accouchement et disparaît si la mère nourrit au bout du 5 ou 6°. Si elle ne nourrit pas, la réaction s'observe encore une quinzaine de jours après la délivrance. Pendant les derniers jours de la grossesse, il en est comme dans les deux ou trois premiers après l'accouchement. Il arrive bien parfois de trouver une réaction positive le premier jour après l'accouchement chez des femmes saines ou supposées telles. Mais elle est moins nette et infiniment plus rare.

Quoi qu'il en soit, il n'y a que chez les femmes syphili-

tiques où la réaction soit positive avec le lait à la dose de 0,01 cc.

On ne sait pas encore ce qu'on peut retirer de cette exploration au double point de vue pronostique et diagnostique. La question appelle de nouvelles recherches. Pour l'instant, il convient d'être réservé.

M. E. Bunzel trouve qu'entre les réactions des mères et des enfants il y a trop de différence pour qu'on puisse conclure au point de vue de l'hérédité.

Dans les cas de syphilis héréditaire, la méthode apporte pourtant des indications utiles et jette une lumière nouvelle sur le problème des réinfections syphilitiques. Un enfant né de parents spécifiques ne présente aucune lésion ; plus tard, il contracte la syphilis. Il n'était donc pas immunisé ; son Wassermann était négatif. Il est donc logique de penser que seuls les hérédos à réaction positive ont un sérum contenant des anticorps en quantité suffisante pour leur conférer une immunité complète et durable.

Il faudrait établir une statistique importante pour donner une valeur à cette opinion, mais l'hypothèse est plausible.

Dans les manifestations para-syphilitiques, surtout nerveuses, le Wassermann demeure une méthode de choix. Il contribue à confirmer l'étiologie spécifique du tabes et de la paralysie générale. Il montre également les liens de parenté qui semblent unir étroitement la syphilis aux dilatations des bronches et aux aortites.

Les recherches sur la séro-réaction de Wassermann faites par Raviart et ses élèves ; la thèse de Beaussart sur le séro-diagnostic de la syphilis et son application à

la neurologie et à la psychiatrie ouvrent des aperçus nouveaux sur l'étiologie et le traitement des affections cérébro-médullaires.

Il est légitime enfin de penser que le Wassermann pourra servir à déterminer le rôle de la syphilis dans des affections que l'on considère aujourd'hui comme sans rapport avec elle.

Quant à demander à la réaction une certitude dans les questions de prophylaxie, de mariage ou de guérison, nous ne pensons pas que ce soit possible.

Aussi, nous rangeant à l'avis de Fischer et de Blumenthal, nous considérons que la valeur pronostique du Wassermann est illusoire, et nous adoptons entièrement les conclusions de M. le professeur Nicolas (*Journal médical français*, 15 avril 1910).

CONCLUSIONS

I. — La réaction de Wassermann repose sur le principe de la fixation du complément (Bordet et Gengou). Elle est loin pourtant d'en être une application rigoureuse.

II. — Elle doit rester dans le domaine du laboratoire, car elle nécessite un outillage spécial. De plus, elle doit pour donner des résultats toujours comparables être confiée aux soins d'un expérimentateur habitué aux difficultés de sa technique compliquée.

III. — Si l'on excepte la scarlatine, la framboesia, la lèpre et la maladie du sommeil, la réaction apparaît comme pratiquement spécifique.

IV. — Elle peut se faire avec les différents liquides de l'organisme (liquide d'ascite, de vésicatoire, liquide péri-cardique, pleural, etc.).

Le liquide céphalo-rachidien surtout donne des résultats aussi satisfaisants que ceux qu'on obtient avec le sérum sanguin. Dans les affections para-syphilitiques nerveuses, on obtient même avec lui un pourcentage supérieur de cas positifs.

V. — La réaction de Wassermann donne des résultats très intéressants au point de vue du diagnostic de la syphilis.

VI. — Actuellement du moins, une réaction positive est un signe *pratiquement* certain de syphilis.

VII. — Une réaction négative n'est jamais un signe certain de non-syphilis.

VIII. — En aucun cas, la réaction ne saurait être le miroir du traitement.

IX. — Elle permet, dans certaines circonstances, de trancher un diagnostic hésitant.

X. — Elle est encore le seul moyen de déceler une syphilis latente.

XI. — Sa disparition sous l'influence du traitement ne permet pas de conclure à une guérison définitive.

XII. — Sa valeur pronostique est illusoire.

XIII. — Elle confirme l'origine spécifique de la plupart des tabes, PG, aortites et dilatations des bronches.

XIV. — A sa lumière, on pourra peut-être établir des liens de parenté entre la syphilis et des maladies que l'on considère jusqu'à présent comme sans rapports avec elle.

XV. — Elle ne donne aucun renseignement certain sur les questions d'allaitement, de prophylaxie, de mariage ou de guérison.

Vu :

Le Président de la Thèse,

NICOLAS.

Vu :

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 8 juillet 1910.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

(Nous donnons une bibliographie, que nous croyons à peu près complète, pour ceux que la question intéresse particulièrement.)

ALTMANN. — *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n^{os} 10 et 14.

ALTMANN et SCHULTZ.¹ — De l'emploi des extraits microbiens obtenus par l'antiformine pour servir d'antigène lors de la fixation du complément, *Zeitschr. f. Imm.*, juillet 1909, p. 98.

AMBARD. — *Semaine médicale*, 22 juillet 1908.

ARMAND-DELILLE. — Anticorps. Antigènes et déviation du complément, *Monographies cliniques*, n^o 55, Masson, édit.

— Soc. méd. des hôpitaux, 20 octobre 1907.

— La réaction de Wassermann dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux, Soc. méd. des hôpitaux, 20 décembre 1907.

ASCHEINHEIM (E.). — Über die natürlichen hämolytischen Zwischenkörper des menschlichen Blutes, *Centralblatt. f. Bacteriologie*, 1909.

AXAMIT. — Bakterienextrat und Komplementa blenkung, *Centralblatt. f. Bakt.*, 1906, s. 349.

BAB. — *Deutsch. med. Woch.*, 1906, vol. XXXII, n^o 49.

— Bakteriologie und Biologie der Kongenitalen syphilis. *Ges. für geburtshülfe und Gynæck. Berlin*, 8 et 22 février 1907.

— *Zeitsch. f. Gynæck.*, t. LX, p. 183.

BABINSKI. — Recherches pour établir avec les Wassermann le degré de fréquence de la syphilis familiale, Soc. méd. des hôpitaux, 20 mai 1910, *Sem. méd.*, 25 mai.

BAR et DAUNAY. — Recherches sur le séro-diagnostic de la syphilis chez la femme enceinte et l'enfant nouveau-né (méthode

- de Wassermann), *L'Obstétrique*, janvier, février, avril 1909.
- *Compte rendu de la Société de biologie*, 20 juin 1908.
- BAUER. — *Deutsch. med. Woch.*, Leipzig et Berlin 1908.
- *Berlin. Klin. Woch.*, 1908, XLV, 834.
- *Zeitsch. Berlin.*, 1908, X, 301, 313.
- Simplification de la technique de la séro-réaction de la syphilis, *Sem. méd.*, 2 septembre 1908.
- BAUER (Dusseldorf). — Lois de Colle et de Profeta au point de vue du séro-diagnostic de la syphilis, *Wien. Klin. Woch.*, 1908, n° 36.
- BAUER et HIRSCH. — Contribution à la nature de la réaction de Wassermann, *Wien. Klin. Woch.*, 6 janvier 1910, n° 1, p. 6.
- BAUER et MEIER. — Sur la technique et la signification clinique de la méthode de Wassermann, *Wien. Klin. Woch.*, 1908.
- BAYET et RENAUX. — Le séro-diagnostic de la syphilis, Bruxelles.
- BAUG. — *Ergebnisse der Physiol.*, 1907.
- BECKER. — Sur le séro-diagnostic de la syphilis, *Munch. med. Woch.* 11 mars 1909.
- Bedeutung der modernen Syphilisforschung für die Bekämpfung der Syphilis, *Med. Klin. Wien.*, 1908, XXI. 278, 291, 302, 314.
- BEAUSSART. — Séro-diagnostic de la syphilis. Son application à la neurologie et à la psychiatrie, thèse de Paris, 1909.
- BENEKE. — *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 15.
- *Deuts. med. Woch.*, 1908, av. 13.
- BENIGNI. — A proposito di un nuovo metodo per la sero-diagnosi nella sifilide, *Rev. di pathol. ner. Firenze*, 1908, XIII, 452.
- BERING. — Die praktische Bedeutung der Serodiagnostik bei Lues, *Munch. med. Woch.*, 1908, 577, 589.
- Quelle est l'utilité du séro-diagnostic pour le diagnostic, le pronostic et le traitement de la syphilis, *Archiv. für Dermatologie, u. Syphiligraphie*, 1909, t. 98, p. 301.
- BETTENCOURT. — Séro-diagnostic de la syphilis, *Arch. do Inst. Bact. Camara Pestana, Lisbonne*, 1908, 273, 307-

- BITOT et MAURIAC. — Hépathomégalias et frictions mercurielles, Soc. d'anat. et de physiol. de Bordeaux, 25 janv. 1909.
- BITOT, MAURIAC, CLÉJAT. — Soc. d'anat. et de physiol. de Bordeaux, 1^{er} mars 1909.
- BLANK. — De l'utilité de la réaction de Wassermann pour les indications du traitement antisyphilitique, *Berl. med. Woch.* septembre 1909.
- BLASCHKO, CITRON, LESSER. — Soc. med. berlinoise, 26 fév. 1908.
- BLASCHKO. — Die Bedeutung der Sero-diagnostik für die Pathologie und Therapie der syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, XLV, 694-699.
- Die Bedeutung der Sero-diagnostik der Syphilis für die Praxis, *Med. Klin. Berl.*, 1908, IV, 1179-1182.
- 400 cas de séro-diagnostic, *Berlin. Klin. Woch.*, avril 1908.
- Séro-diagnostic de la syphilis. Rapport au Congrès de Budapest, août-septembre 1909.
- BLUMENFELD. — Serundiagnosis in Syphilis, *Lwom. tygodu lek.*, 1908, III, 315-317.
- BLUMENTHAL. — Serundiagnostik bei Syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, 694-699.
- Soc. de méd. berlin., 11 mars 1908.
- Die sero-diagnostic der Syphilis, *Dermatologische Zeitsch.*, 1910, 1 et 2, p. 1 et 82.
- BLUMENTHAL et UDO I. WILE. — Des substances fixant le complément dans l'urine des syphilitiques, *Berl. Klin. Woch.*, juin 1908.
- BOAS (H.). — Importance de la séro-réaction de Wassermann dans le traitement de la syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, n° 13, 29 mars 1909. — Wassermanns Reaktion, Copenhague, fév. 1910.
- BOAS et HAUGHE. — Zur Frage der Komplementablenkung bei Scarlatina, *Berl. Klin. Woch.*, 24 août 1908, p. 1566.
- BOEHM (W.). — Malaria und Wassermannsche Reaktion, vol. 1909, p. 191.
- BORDET. — *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1895.
- *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1896.
- *Annales de l'Institut Pasteur*, octobre 1898.

- *Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1899.
- *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1900.
- La méthode de mise en évidence des sensibilisatrices et ses applications récentes, *Journal de médecine de Bruxelles*, 1906, p. 318.
- *Bull. acad. roy. de Belgique*, 1906, p. 454-458.
- *Berl. Klin. Woch.*, 1907.
- BORDÉT et GENGOU. — *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1901, p. 290.
- *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, vol. XX, n° 9, p. 731.
- BORDET et GAYE. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1906, p. 467-468.
- BRAUN. — Über die Nachweis der antigene mittels der complement fixationsmethode, *Berl. Klin. Woch.*, 1907, XLIV, 1535.
- BRETON. — Comptes rendus de la Soc. de biologie, LXIV, 7 mars 1908.
- BREZOWSKI (Von). — Die Serumreaktionen bei Syphilis, *Wien. Klin. Woch.*, 1908, 1700-1743.
- BROWNING et M'KENZIE. — Modifications of serum and organ extract due physical agencies and their effect on the Wassermann syphilis reaction, *Journal of Pathologie*, 1909.
- BRUCK. — *Zeitsch. f. Hygiene*, 1906, p. 451.
- *Deutsch. med. Woch.*, 1906, n° 12.
- Id., 1906, n° 19.
- Id., 1906, n° 24.
- Id., 1906, n° 34.
- Id., 1908, n° 10.
- *Berl. Klin. Woch.*, 1907, n° 47.
- Die serodiagnostik der Syphilis nach Wassermann-Neisser und Bruck, *Archiv. f. Dermatologie und Syphil.*, Wien und Leipz., 1908, XCI, 337-394.
- BRUCK et COHN. — Scarlach und serumreaktion auf Syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, 21 décembre 1908, p. 2268.
- BRUCK et STERN. — Die Wassermann-Neisser Bruckische Reaktion bei Syphilis, *Deut. med. Woch.*, Leipzig et Berlin, 1908, XXXIV, 401, 459, 504.

- BRUSCHETTINI. — Siella presenza di sensibilisatrici nelle agressine dimostrale col methodo della deviazione del complement, *Boll. di irr. Acad. med. di Genova*, 1907, XXII, 181-183.
- BÜCHNER. — *Centralblatt. f. Bakter.*, 1889 et 1890.
- *Archiv. f. Hygiene*, 1890 et 1893.
- *Fortschritte der Medizin*, 1892.
- *Munch. med. Woch.*, 1891 et 1894.
- BUNZEL. — Du séro-diagnostic de la syphilis dans les accouchements, *Wien. Klin. Woch.*, 9 septembre 1909, n° 36, p. 1230.
- BÜTLER. — *Journal of the Americ. med. Assoc.*, 14 septembre 1907.
- Serumdiagnostic of syphilis, *New-York med. Journ.*, 1907, p. 1018-1021.
- Serumdiagnosis of syphilis, *J. Am. med. Ass.*, Chicago, 1908, p. 824-830.
- The serumdiagnosis of syphilis and its clinical value, *New-York med. Journ.*, 1909, p. 207-213.
- Serumdiagnosis of syphilis, Illinois, *Med. Journ. Springfield*, 1908, p. 657-668.
- CALCAR (Von). — Zur serodiagnose der syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 4.
- CALMETTE. — Méthode simple de Noguchi pour le séro-diagnostic de la syphilis, *Presse médicale*, n° 26, p. 226, 1909.
- CAMPANA (R.). — Propagina della Sierodiagnosi nella siflide, *Riforma medica*, au. XXIV, n° 34.
- CAMUS (J.) et PAGNIEZ (P.). — Au sujet d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux, *Soc. de Biologie*, juillet 1901.
- CANNAC. — Compte rendu de la Soc. de Biol., LXIV, 7 mars 1908.
- CHARRIER. — Les anticorps syphilitiques dans le liquide céphalo-archidien, thèse de Paris, 1906-1907.
- CHORNOGUBOFF. — Simple methode of serodiagnosis of syphilis, *Prakt. Wrach.*, St-Petersbourg, 1908, 707.
- CITRON (J.). — Die serodiagnostik der Syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, 1907, p. 1370-1373.
- Die methode der Komplement bildung in ihren Wissenschaftlichen und praktischen Bedeutung, *Zeitsch. f. Infektionkr.*, Berl., 1907, p. 382-393.

- Soc. de méd. berlinoise, séance du 26 février 1908.
- *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 10.
- Ueber Komplement bund ungsversuche bei infektiösen Erkrankungen sowie bei Nährstoffen, *Deuts. med. Woch.*, 18 juillet 1907, p. 1165.
- XIV^e Congrès d'hygiène et de démographie, Berlin, sept. 1907.
- Brugsch Schittenhelms Lehrbuchklinischer Untersuchungs methoden, Berlin, Vienne, 1908.
- Ueber die Grundlagender biologischen quecksilbertherapie der syphilis, *Medizin. Klinik*, 17 janvier 1909, p. 86.
- Ueber aortinsuffizienz und Lues, *Berl. Klin. Woch.*, 30 nov. 1908, p. 2142.
- CITRON et REICHER. — Untersuchungen uber das Fettspaltungs vermögen syphilitischen sero und die bedeutung der Lipolyse fur die serodiagnostik der Lues., *Berl. Klin. Woch.*, 1908, XIV, 1398.
- CIVATTE. — Lettres de Berlin, *Ann. de Derm. et Syph.*, juin 1908.
- COENEN. — Serumreaktion für Syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 11.
- COHEN CURT. — Die Serodiagnose der Syphilis in der Ophtalmologie, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, XLV, 882.
- COHEN (M.). — Emploi de la réaction de fixation de Bordet-Gengon pour le diagnostic de la méningite cérébro-spinale, *Presse médicale*, 6 novembre 1909.
- CONSTANTINI. — La deviazione del complemento nell' infezione syphilitica e nelle affezioni parasifilitische, *Policlin. Roma*, 1908, XV, *sez-med*, 235-267.
- COURMONT (P.). — Précis de pathologie générale.
- CRENDIROPOULO. — Sur le mécanisme de la réaction de Bordet et Gengon, *Ann. Instit. Pasteur*, 1908, p. 728-751.
- DANIELOPOLU. — La séro-réaction de la syphilis dans les affections de l'aorte et des artères. Compte rendu de la Soc. de Biologie, 1908, p. 971.
- DAVIS. — The serum diagnosis of syphilis, *Brit. J. Dermat.*, London, 1909.
- DENYS. — Hépathomégalias et sero-réaction de Wassermann, Soc. clin. des hôp. de Bruxelles, 9 janvier 1909.

DETRE. — Ueber den Nachweis von spezifischen syphilis antisubstanzen und deren antigenem bei Luetiker, *Wien. Klin. Woch.*, 1906, XIX, n° 21, p. 619.

Deuts. med. Woch., 1908, n° 30. Compte rendu du Congrès « Deutsch. dermatolog. gesellsch. », tenu à Francfort-sur-le-Mein en juin 1908.

DETRE et BREWOWSKI. — *Wien. Klin. Woch.*, 1908, n° 49, p. 1700.

DONATH (K.). — Sur la réaction de Wassermann dans les maladies de l'aorte et l'importance de la cure mercurielle provocatrice pour le diag. sérologique de la syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, 8 novembre 1909, n° 45, p. 2015.

DREUW. — Über die bewertung der Wassermannschen Reaktion, *Deuts. med. Woch.*, n° 4, 1910.

— Blutgewinnung bei der Wassermannschen Reaktion, *Deuts. med. Woch.*, n° 5, 1910.

ELIAS, NEUBAUER, PORGÈS et SALMON. — Considérations théoriques sur la séro-réaction de la syphilis, *Wien. Klin. Woch.*, 1908.

— Sur la méthode et la valeur de la réaction précipitante pour le séro-diagnostic de la syphilis, *Wien. Klin. Woch.*, 1908.

FHRlich. — *Bul. Klin. Woch.*, 1899, n° 1.

EICHElBERG. — *Med. Klinik*, 3 mai 1908.

FITNER. — *Berl. Klin. Woch.*, 1906, n° 51.

— *Wien. Klin. Woch.*, 1908, n° 20.

EHRMANN (R.) et STERN (H.). — Mitteilungen zur Wassermannschen Reaktion. *Berl. Klin. Woch.*, 14 février 1910, n° 7, p. 282.

ENGELMANN. — Ein Beitrag zur Serodiagnostik der Lues in der geburtshilfe, *Zentralb. f. Gynæk.*, Leipzig, 1909, p. 85-89.

EPSTEIN et PRIBRAM. — Zur frage des Zusammenhanges zwischen Wassermannschen Reaktion und quecksilberbehandlung, *Wien. Klin. Woch.*, 24 février 1910, n° 8, p. 290.

ERLANDSEN. — Hoppe Seyler's Zeitschr., 1907.

ESMEIN et PARVU. — Diagnostic de la nature syphilitique de certaines cirrhoses du foie par la séro-réaction de Wassermann, *Soc. Biol.*, 1909.

- FALLOIX. — Contribution à l'étude des sérums précipitants, *Ann. Inst. Past.*, 1902, n° 11.
- FINGER. — Die neusten Erinungenschaften auf dem gebiete der Syphilidologie, *Wien. Klin. Woch.*, 2 janvier 1908.
- Klinische Betrachtungen über die Wassermannsche Reaktion bei Syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, p. 151-153.
- FISCHER. — Klinische Betrachtungen über die Wassermannsche Reaktion bei Syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, 27 janvier 1908, p. 151.
- Die Bewertung der Wassermannschen Reaktion für die Frühdiagnose und die Therapie der Syphilis, *Medizinische Klinik*, 1909, n° 4.
- Sur la réaction de Wassermann dans la syphilis, *Archiv. für dermatologie u. syphiligraphie*, 1910, t. 100, p. 215.
- FISCHER et MAIER. — Über den Klinischen Wert der Wassermannschen Serodiagnostik bei Syphilis, *Deut. med. Woch.*, n° 52, p. 2169.
- FLEISCHMANN. — Serümdiagnostics of syphilis, *J. Am. Ass.*, Chicago, 1907.
- Société de médecine berlinoise, séance du 10 février 1908.
- Société de médecine berlinoise, séance du 19 février 1908.
- *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 10.
- *Dermat. Centralbl.*, Leipzig, 1908, p. 226, 258.
- FOIX et MALLEIN. — La conception actuelle des anticorps; leurs rapports avec l'immunité, *Presse médicale*, 1^{er} avril 1908.
- FORNET. — Technique des divers procédés employés pour le séro-diagnostic de la syphilis, *Semaine médicale*, n° 19, p. 217.
- *Munch. med. Woch.*, 1907, p. 1471-1473.
- Die Wassermann-Neisser, Brucksche Reaktion bei Syphilis, *Deuts. med. Woch.*, Leipzig et Berlin, 1908, p. 830.
- FORNET et SCHERESCHEWSKY. — De la spécificité de la réaction de précipitine dans la syphilis et dans la paralysie générale, *Berl. Klin. Woch.*, mai 1908.
- FORNET, SCHERESCHEWSKY, EISENZIMMER, ROSENFELD (Université de Strasbourg). — Précipités spécifiques dans la syphilis, le tabes et la paralysie générale, *Deuts. med. Woch.*, octobre 1907.

- FOUQUET. — Etude sur la syphilis héréditaire du foie, *Ann. des mal. vénér.*, juil.-nov. 1907.
- FOURNIER (professeur). — Influence dystrophique de l'hérédo-syphilis, Paris, Rueff, 1890.
- FOX. — The principles and technic of the serum diagnosis of syphilis, *Ann. med. Burlington*, 1909, p. 152, 154.
- FRAENKEL. — Hygienische, Rundschau, 1894.
- Soc. de méd. berlinoise, 11 mars 1908.
- Die Wassermannsche Reaktion au der Leiche, *Munch. med. Woch.*, 1908, p. 2479-2484.
- FRAENKEL et MUCH. — Uber die Wassermannsche Serodiagnostik der Syphilis, *Munch. med. Woch.*, 1908, LV, 602.
- FRIEDLAENDER. — Rôle de la réaction de Wassermann dans le diagnostic de la syphilis, *Archiv. für dermat. u. syphil.*, 1910, t. 100, p. 255.
- FRIEDBERGER. — Hat die Methode der Komplementablenkung eine Bedeutung für die diagnose der Lyssa? *Wien. Klin. Woch.*, 1907, n° 29.
- FRITZ et KREN (Vienne). — Uber den Wert der Serumreaktion der Syphilis nach Porges Meier und Klausner, *Wien. Klin. Woch.*, 1908, p. 386-388.
- GARIN. — (Voir Laurent.)
- GASTOU et GIRAULD. — Diagnostic de la syphilis, in *Actualités médicales*, 1910.
- Fréquence du tréponème hépatique dans la macération fœtale et syphilis congénitale, *Bull. soc. dermat.*, février 1908.
- Séro-diagnostic chez un malade atteint de chancre syphilitique de l'amygdale, *Bul. Soc. de Dermatol.*, juillet 1908.
- GAUCHER (professeur). — Leçons cliniques du mercredi, *Presse médicale*, 7 mars 1903. Chancres successifs, in vol. sur le chancre et les syphilides.
- La réaction de fixation chez les syphilitiques au point de vue du diagnostic thérapeutique et pronostic.
- GAUCHER et ABRAMI. — Séro-diagnostic de la lèpre, *Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 6 nov. 1908, p. 497.

- GAY. — Déviation de l'alexine dans l'hémolyse, *Ann. Institut. Pasteur*, 1905, n° 10.
- GAYARRE Y MARANOU. — La reaccion de Wassermann, *Revista clinica de Madrid*, 1^{er} juin 1909, p. 402.
- GIRAULD. — Syphilis héréditaire congénitale, thèse de Paris, 1909.
- GOLSTEIM. — Welche Bedeutung hat die Serumdiagnostik der Syphilis in gegenwartigen Stadium für die Praktikes, *Prag. med. Woch.*, 1908, XXIII, 461-463.
- GOLDZIEHER et ROTH. — Application au diagnostic de la réaction de Wassermann : sa valeur, *Budapesti Orvosi Ujsag*, 1909, n° 33.
- GRAVE (de). — Le séro-diagnostic de la syphilis, *Presse médicale belge*, 1909, p. 329-340.
- GROSS et VOLK (Vienne). — Serodiagnostik Untersuchungen bei Syphilis, *Wien. Klin. Woch.*, 1908, XXI, 647, 650.
- *Wien. Klin. Woch.*, 1908, 1522-1524.
- GROSS et BUNZEL (Prague). — Présence de substances capables de précipiter la lécithine et de fixer le complément dans le sérum de femmes éclamptiques, *Wien. Klin. Woch.*, 1909, n° 22.
- GRUBER (Von). — Sur la réaction de Wassermann, *Gesellschaft für morphologie und Physiologie zu Munchen*, 30 juin 1909.
- *Berl. Klin. Woch.*, 9 août 1909, p. 1509.
- GUEDINI-WEINBERG et PARVU. — Soc. de biologie, novembre 1908.
- GUTMANN. — Soc. de méd. berlinoise, 11 mars 1908.
- HALLION. — Notions générales sur les anticorps.
- *Presse médicale*, 1906, n° 78, p. 695.
- *Presse médicale*, 1906, n° 82, p. 663.
- *Presse médicale*, 25 avril 1908.
- HAENDEL et SCHULTZ. — Contribution au problème de la déviation du complément chez les scarlatineux, *Zeitschr.*, décembre 1908.
- HALBERSTAEDTER, ERICH, MULLER et REICHE. — Fixation du complément au cours de la syphilis héréditaire, *Berl. Klin. Woch.*, octobre 1908.
- HANCK. — Die praktische Bedeutung der Wassermann-Neisser, Brucksephen syphilis reaktion, *Munch. med. Woch.*, 1909, n° 4.

- HANCKEN. — Ueber Serodiagnostik bei Lues, *Munch. med. Woch.*, 1909, n° 1.
- HARTOCH u. YAKINOFF. — Zur frage der Komplement bindung bei experimentellen Trypanosomen, *Wien. Klin. Woch.*, 13 août 1908, p. 1422.
- HECHT. — Une simplification de la méthode de la fixation du complément dans la syphilis, *Wien. Klin. Woch.*, 1908.
- HECHT, M^{lle} LATEINER et WILENKO (Viënné). — Sur la réaction de la fixation du complément dans la scarlatine, *Wien. Klin. Woch.*, 1909.
- HENCK. — *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 24.
- HENRI (Victor). — Etat actuel de nos connaissances sur le mécanisme de l'immunité, *Semaine médicale*, 1^{er} septembre 1907, et Soc. de biol., 1903 à 1907.
- HILLER. — Serum diagnosis of syphilis (Wassermann Reaktion), *Intercolon. M. J. Australas*, Melbourne, 1908, 582-595.
- HEINRICH. — *Med. Klin. Woch.*, 1908, n° 35.
- HOEHNE. — Le séro-diagnostic de la syphilis, *Dermat. Zeitsch.*, mars 1908, p. 146.
- Uter die Verwendung von Urin zur Wassermannschen Syphilis reaktion, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, XLV, 1488.
- Ueber das Verhalten des Serums von Scharlachs Kranken bei der Wassermannschen Reaktion, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, 1717-1719.
- Was leistet zurzeit die Wassermannsche Reaktion für die Praxis ? *Med. Klin. Berl.*, 1908, 1787-1790.
- Sur les différentes modifications de la réaction de Wassermann, *Berl. Klin. Woch.*, 21 février 1910, n° 8, p. 334.
- HOFFMANN et BLUMENTHAL. — Valeur pratique du séro-diagnostic, *Dermat. Zeitsch.*, janv. 1908, p. 147.
- HOLZMANN (W.). — La réaction de Wassermann dans la scarlatine, *Munch. med. Woch.*, 1909, n° 19.
- HORAND. — Le séro-diagnostic de la syphilis, Soc. des sciences méd. de Lyon, 27 mai 1908.
- HUTCHINSON. — Wassermann reaction in syphilis, *Montréal medical journal*, nov. 1909,

- ISABOLINSKI. — Weitere Untersuchungen zur Theorie und Praxis der serodiagnostik bei Syphilis, *Zeitsch. f. Immunitäts*, 1909.
- Applications cliniques de la réaction de Wassermann (en russe), *Vratchebnaïa Gazeta*, 1909, n^{os} 16 et 17.
- ISCOVESCO. — *Presse médicale*, 18 juillet 1908.
- *Presse médicale*, 19 et 29 août 1908.
- Les lipoides et les globules du sang. Les antihémolysines. Compte rendu de la Soc. de biologie, 1908, 324-326.
- Les lipoides du sang. La cholestérine. Compte rendu de la Soc. de biol., 1908, 404-406.
- JARKOWSKI et RAJCHMANN. — Quelques remarques sur la réaction de Wassermann dans le tabes et la paralysie générale, Soc. de biol., 1909, p. 628.
- JAWORSKI et LAPINSKI. — Résultats aux points de vue diagnostic et thérapeutique de la réaction de Wassermann-Neisser et Brucke chez les syphilitiques, *Przegląd lekarski*, 1909, n^o 29-31.
- *Wien. Klin. Woch.*, 11 octobre 1909, n^o 42, p. 1442.
- JESIONEK et MEIROWSKY. — Die praktische Bedeutung der Wassermann-Neisser, Bruckschen Reaktion, *Munch. med. Woch.* 9 novembre 1909.
- JOCHMANN et TOPFER. — Zur frage der Spezifität der Komplementbildungs methode bei der Syphilis, *Munch. med. Woch.*, 1908, LV, p. 1090.
- JOLTRAIN. — Thérapeutique colloïdale en syphiligraphie et en dermatologie. Propriétés physiques et chimiques des colloïdes. Rôle en biologie générale. Mode d'action thérapeutique, *Ann. des mal. vénér.*, novembre 1909.
- Nouvelles méthodes de séro-diagnostic, un vol. 1910, Maloine, édit.
- JOUSSET. — *Bulletin médical*, 28 mars 1909.
- JOUSSET et PARASKEVOPOULOS. — De la variabilité du complément et des causes d'erreur dans le syphilo-diagnostic par la réaction de fixation, Soc. de biol., juil. 1909.
- JUNDELL, ALMKVIAST AND SANDMAN. — Wassermann's Syphilis Reaktion bei Lepra, *Centralblatt. f. innere med.*, 1908.

- KAREWSKY. — Ueber die Bedeutung der Wassermannschen Syphilis reaktion für die chirurgische Differentialdiagnose, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, 15-18.
- IVY M'KENZIE. — Le séro-diagnostic de la syphilis, *Journal of Pathologie*, 1909.
- KIRSCHBAUM (Metz). — Die Wassermann, Neisser, Brucksche Reaktion bei Syphilis, *Deut. milit. Zeitsch.*, 1909, p. 550.
- KIRALFI. — Sur la question de la relation entre la réaction de Wassermann et le traitement syphilitique, *Wien. Klin. Woch.* 3 février 1910, n° 5, p. 162.
- KISS. — La réaction de Wassermann, *Bor és Bujakortan*, n° 2, *Budapesti orvos ujsag*, 1909, n° 19.
- KLAUSNER. — Sur une méthode nouvelle de séro-diagnostic de la syphilis, *Wien. Klin. Woch.*, 1908.
- KLEIN. — Sur la valeur de la réaction de Wassermann pour la psychiatrie, *Nederl. Tijdschr. geneesk.*, 1909.
- KONRAD. — *Psychiatr. Neurol. Woch.*, 1906, n° 36.
- KOPP. — Sur l'importance pratique du séro-diagnostic de la syphilis, *Munch. med. Woch.*, 1909, n° 19.
- KORSCHUN et MERKURJEW. — Technique et application pratique de la réaction de Wassermann dans la syphilis, *Revue médicale de Charkow*, 1909, p. 271.
- KORSCHUN et LEIBFREID. — De la fixation du complément dans la fièvre récurrente, *Journal de méd. de Kharkoff*, 1909, p. 360.
- KRONER (Karl). — Valeur du séro-diagnostic de Wassermann en médecine interne et en neurologie, *Berl. Klin. Woch.*, 27 janvier 1908.
- KNOEPFELMACHER. — Komplementfixation bei Müttern heredosyphilitischer Sanglinge. z. Mitteilung, *Med. Klin. Berl. Woch.*, IV, 1182-1184, 1908.
- KUSTER. — Die serodiagnosis bei Lues. Aerzl. Mitt. a Baden Karlsruhe, 1908, p. 147-150.
- LANDSTEINER. — *Wien. Klin. Woch.*, 1907, n° 46, p. 1421.
- Modifications de la réaction de Wassermann, *Wien. Klin. Woch.*, n° 50, 1907, p. 1565.

- Beitrag. z. Chim. und Pathol., Brunshw., 1907.
- Ueber bacteriezide Wirkungen von Lipoiden und ihre Beziehung zur Komplement Wirkung, *Centralblatt. f. Bacteriol.*, 1. Abt., Iéna, 1907.
- K. LANDSTEINER, MILLER et PÄTZL. — A propos de la réaction de la fixation du complément dans la syphilis, *Wien. Klin. Woch.*, 1907.
- LAUBRY et PARVU. — La réaction de Wassermann au cours de quelques affections cardio-vasculaires, Soc. de biologie, juil. 1909.
- Soc. méd. des hôpitaux, déc. 1908.
- LANGE. — Réaction de Wassermann avec du chlorate de potasse, d'après Brieger et Renz, *Berl. Klin. Woch.*, 21 fév. 1910, n° 8, p. 337.
- LAURENT et GARIN. — Réaction de Wassermann et syphilis, Soc. méd. des hôp. de Lyon, avril 1910.
- Valeur de la réaction de Wassermann dans la syphilis, Soc. méd. des hôp., fév. 1910.
- Valeur comparative des réactions de Wassermann Bauer et Porgès pour la séro-diagnostic de la syphilis, Soc. méd. des hôp. de Lyon, mai 1910.
- *Presse médicale*, 1910.
- Deux cents réactions de Wassermann, *Presse médicale*, 2 juillet 1910.
- Les méthodes de séro-réaction dans la syphilis, *Journal de physiologie générale*, 1910.
- Valeur de la réaction de Wassermann en chirurgie, *Lyon Chirurgical*, août 1910.
- LEDERMANN. — Soc. de méd. berl., 4 mars 1908.
- Ueber der Technik der Serundiagnostik bei Lues nebst allgemeinen Bemerkungen über ihren Wert in der ärztlichen Praxis, *Zeitsch. f. ärztl. Fortbild*, Iéna, 1909, 220-225.
- De la valeur pratique du séro-diagnostic dans la syphilis, *Deut. med. Woch.*, octobre 1908,
- LEHNDORF. — *Wien med. Woch.*, 1908, n° 12.
- LERICHE. — Soc. med. des hôp. de Lyon, 1910.
- LE SOURD et PAGNIEZ. — Nouvelle méthode de séro-diagnostic de la syphilis, Soc. de biol., juillet 1909,

— *Gazette des hôpitaux*, 11 novembre 1909.

LESSER. — Soc. de méd. berlinoise, 26 février 1908.

— *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 6.

— Zu welchen Schlüssen berechtigt die Wassermannsche Reaktion, *Med. Klin. Berl.*, 1908, IV.

— Die Serodiagnostik der syphilis, *Zeitsch. f. d. arztl. Prax*, 1908, 234-236.

— *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 39.

— De la technique et de la nature de la réaction de Wassermann, *Berl. Klin. Woch.*, 1909, p. 974.

LEVADITI. — *Presse médicale*, 1900, n° 95.

— *Presse médicale*, 1901, n° 70.

— *Presse médicale*, 1907, n° 41.

— *Presse médicale*, 1907, n° 90.

— Le séro-diagnostic de la syphilis, *Clin. opht.*, Paris, 1908, p. 73-76.

— Le séro-diagnostic de la syphilis, *Clin. Brux*, 1908, p. 245-259.

LEVADITI, LAROCHE et YAMANOUCI. — Diagnostic précoce de la syphilis par la méthode de Wassermann, Soc. de biol., mai 1908.

LEVADITI et LATAPIE. — Statistique publiée dans la *Presse médicale* du 16 avril 1910.

LEVADITI et MARIE. — Séro-diagnostic de la syphilis chez les paralytiques généraux, *Ann. Instit. Pasteur*, 1906, Soc. de biol., 1907, p. 862-874.

— Action des anticorps dans la paralysie générale et le tabes, *Bull. soc. méd. des hôp. de Paris*, 1906.

LEVADITI, RAVAUD et YAMANOUCI. — Localisations nerveuses de la syphilis et propriétés du liquide céphalo-rachidien, compte rendu de la Soc. de biol., 9 mai 1908, p. 814.

LEVADITI et ROCHÉ. — La syphilis, Paris, Masson, 1909.

LEVADITI et ROUBINOVITCH. — Rôle de la syphilis dans l'étiologie de la démence précoce, Compte rendu de la Soc. de biol., 5 juin 1909.

- LEVADITI et YAMANOUCHI. — Compte rendu de la Soc. de biol., 11 janv. 1908.
- Compte rendu de la Soc. de biol., 1^{er} février 1908.
- Compte rendu de la Soc. de biol., 8 février 1908.
- La réaction des lipoides dans les trypanosomiasés, les spirilloles expérimentales, *Bull. de la Soc. de pathol. exotique*, I, 1908.
- LEVADITI et MUTERMILCH. — Recherches sur la méthode de Bordet et Gengon appliquée à l'étude des trypanosomiasés, *Zeitsch. f. imm. Therap.*, juil. 1909.
- LEW. — Thèse de Paris, 1909.
- LOCHLEIN. — Wassermannschen Reaktion, *Munch. med. Woch.*, 1909, n° 2.
- MAIER. — *Bull. Klin. Woch.*, 1907, n° 50.
- MALLEIN. — *Presse médicale*, 1^{er} avril 1908.
- MARCHILDON. — The theorie and practical results of the reaction for the serum diagnosis of syphilis, *Saint-Louis, M. Rev.*, 1908, p. 376-380.
- A comparison of alcoholic and watery extracts in the serum diagnosis of syphilis, *J. Ann. M. Ass.*, Chicago, 1908, p. 2149-2151.
- MARCUS. — Am Serundiagnosen of syphilis, *Hygieia Stockholm*, 1909, p. 216-232.
- MARIE. — Applications psychiatriques de la réaction de Wassermann, XVI^e Congrès international de médecine, Budapest, 26 août-4 septembre 1909.
- *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1907, p. 138.
- Contrôle de Wassermann et traitement spécifique des parasymphilitiques, *Rev. prat. des mal. int.*, Paris, 1908, p. 95-101.
- MARINESCO. — Sur le diagnostic de la paralysie générale et du tabes par les nouvelles méthodes, *Coc. de biol.*, 1909, p. 648.
- MASLAKOWITZ et LIEBERMANN. — Théorie und technik der reaktion von Wassermann und die diagnostische bedeutung derselben, *Centralb. f. bacteriol.*, juillet 1908, p. 379-393.

- MASSELIN (J.) et CUVILLIER (L.). — Les réactions de fixation et de déviation du complément. Séro et précipito-diagnostics. Ultra-microscope, *Journal de médecine interne*, 20 janvier 1910.
- MAURIAC. — Compte rendu de la Soc. de biol., LXVI, p. 666.
- Le séro-diagnostic de la syphilis, thèse de Bordeaux, 1909.
- MAURIAC et BITOT. — *Journal de méd. de Bordeaux*, 21 mars 1909.
- MAYER. — Compte rendu de la Soc. de biol., t. LXII, 9 mars 1907.
- The serumdiagnosis of syphilitic diseases, *Arch. Int. Med.*, Chicago, 1908, p. 55-61.
- MEIER. — Soc. de méd. berlinoise, 11 décembre 1907.
- De la technique et de la valeur clinique de la réaction de Wassermann dans la syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, 23 déc. 1907.
- Zur Technik und Klinischen Bedeutung der Wassermannschen Reaktion, *Wien. Klin. Woch.*, 1908.
- MEIROWSKI. — Ueber die von Bouer vorgeschlagene Technik der Wassermanns A. Neisser, Bruckschen Reaktion, *Berl. Klin. Woch.*, 25 janvier 1909, p. 152.
- MICHELLI et BORELLI (Turin). — Osservazioni et ricerche sulla siero-diagnosi della Syphilide, *Riv. crit. di chir. med. Firenze*, 1909, p. 289.
- Sulla siero-diagnosi de la syphilide (reazion di Wassermann), *Giorn. di r. Acad. di med. di Torino*, 1908, IV, S., 14-16.
- L'état actuel du séro-diagnostic de la syphilis, *Pathologica*, janvier 1909.
- MICHELIS. — Soc. de méd. berlinoise, 11 mars 1908.
- Die Wassermannsche Syphilisreaktion, *Berl. Klin. Woch.*, 1907, p. 1103-1107.
- Precipitinreaktion bei Syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, 1907.
- MIKOELIS et LESSER. — Erfahrungen mit der serodiagnostic der syphilis.
- MINASSIAN et VIANA. — La réaction de Wassermann, *Gynæcologica*, fasc. I, vol. II, 1909.
- MONGOUR et ROCHE. — Méningite cérébro-spinale et séro-réaction

- de Wassermann, Soc. de biol. de Bordeaux, séance du 2 juin 1909.
- MONTREUIL (M^{lle}). — La séro-réaction de Wassermann, thèse de Paris, 1909.
- MORAX. — Les nouveaux procédés de diagnostic de la syphilis, Doin, 1907.
- MORGENROTH. — *Berl. Klin. Woch.*, 1899, n° 1.
— *Berl. Klin. Woch.*, 1902.
— *Virchow's Archiv.*, vol. CLXXXVIII, fol. 1, p. 166.
- MORESCHI. — *Berl. Klin. Woch.*, 1905, vol. LXII, n° 27, p. 1181.
- MUCH. — Die Komplementbildung und Wasserringen Lues extrakt bei nicht syphilitischen Krankheiten, *Med. Klin. Berl.*, 1908, p. 671-673.
- MUCH et HOLLZMANN. — Une réaction du sang dans les maladies mentales, *Munch. med. Woch.*, 1909, n° 20.
- MÜHSAM (Hans). — Soc. de méd. berlinoise, 4 mars 1908.
— De l'importance clinique du séro-diagnostic de la syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 1.
— Die Klinische Leistungsfähigkeit der Serodiagnostik bei Lues, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, p. 14.
- MULLER (Vienne). — Die Serodiagnostik der syphilis und ihre Bedeutung für die Praxis, *Strassb. med. Zstg.*, 1908.
— Die Bedeutung der serodiagnose der syphilis für den Arzt, *Wien. Klin. Woch.*, 1908, p. 2796-2800
— *Wien. Klin. Woch.*, 1906, n° 29.
— *Wien. Klin. Woch.*, 1907, n° 46 et 50.
— Soc. de méd. int. de Vienne, 6 et 9 août 1908.
— Zur Verwenbarkeit und Bedeutung der Komplement bildungsreaktion für die Diagnose der Syphilis, *Wien. Klin. Woch.*, 1908, p. 282-287.
- MUTERMILCH. — Sur la nature des substances qui provoquent la réaction de Wassermann dans les sérums des syphilitiques et des lapins trypanosomiés, C. R. de la Soc. de biol., 1909, p. 125.
- NEDRIGAILOFF. — La méthode de fixation de l'alexine appliquée à l'examen des matières cholériques, *Journal de Kharkoff*, p. 638.

NEISSER (Breslau). — *Zeitsch. für Hygiene*, 1906, p. 451.

— *Deuts. med. Woch.*, 1906, n° 19.

— Soc. de méd. berlinoise, 4 mai 1908.

— Ueber die Bedeutung der Wassermannschen Serodiagnose für die Praxis, *Munch. med. Woch.*, 1909.

NICOLAS. — Soc. méd. des hôp. de Lyon, février 1910.

NICOLAS et MOUTOT. — Revue critique des nouveaux moyens de diagnostic pratique de la syphilis, *Journal médical français*, 15 avril 1910, p. 145.

NOBLE et ARTZ. — Serodiagnostic des syphilis, *Wien. Klin. Woch.*, 1908.

NOGUCHI (H.) (Inst. Rockefeller (New-York)). — Procédé nouveau et simple pour le séro-diagnostic de la syphilis, *Journal of experiment. med.*, 1909 (résumé Soc. biol.).

— The butyric acid test for syphilis in the diagnosis of metasyphilitic and other nervous disorders, *Journ. exp. med.*, vol. XI, 1909.

— Pratique d'une nouvelle méthode du aséro-diagnostic de la syphilis, *Munch. med. Woch.*, 1909.

— The relation of Protein Lipoids and salts to the Wassermann reaction, *Journ. experim. med.*, 1909.

NONNE. — Ueber Wassermann Reaktion in Liquor spinalis bei Tabes dorsalis sowie ueber quantitative Auswertung von Stärkegraden der W. Reaktion bei Syphilogenen Krankheiten des Zentral.Nervensystems, *Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie*, Band XXVII, 1910.

— Weitere Erfahrungen (Bestatigungen und Modifikationen) ueber die Bedeutung der vierreaktionen (Pleocytose, Phase I, Wassermann Reaktion im Blutserum und in Liquor spinalis) für die Diagnose der syphilogenen Hirn und Rückenmarks-Krankheiten, *Deuts. Zeitschrift für Nervenheilkunde*, Band 38, 1910.

OBREGIA et BRUCKNER. — Résistance à la putréfaction de l'anticorps syphilitique, Soc. de biol., 1909.

— Le liquide céphalo-rachidien dans la paralysie générale stationnaire soumis à la réaction de Wassermann, Soc. de biol., 1909.

OPPENHEIM. — *Wien. Klin. Woch.*, 1906, n° 29.

- OPITZ. — Ueber die Bedeutung der Wassermannschen Lues Reaktion für die Geburtshilfe, *Med. Klin. Berl.*, 1908, IV, p. 1137.
Med. Klinik., 1908, n° 30.
- PAGNIEZ. — Thèse de Paris, 1909.
- PARIS et SABARÉANU. — *Bull. et mémoires de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, n° 3, 17 février 1910, p. 78.
- PARVU. — Le séro-diagnostic de la syphilis, *Tribune médicale*, 12 novembre 1908.
- PASINI. — Recherches comparatives sur les diverses méthodes de séro-diagnostic de la syphilis, *Ospedale Maggiore*, 1909, n° 5.
- PENARD et GIRAULD. — Syphilis et grossesse, *Rev. générale Gaz. des hôpitaux*, octobre 1909.
- PLANT. — *Deuts. med. Woch.*, 1906, n° 44.
— Du séro-diagnostic dans les maladies du système nerveux d'origine syphilitique, *Munch. med. Woch.*, n° 30, 1907, p. 1468.
— *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 24.
- PLANT (Félix). — Réaction de Wassermann dans le diagnostic de la syphilis, volume édité chez Fischer, Iéna, 1909.
- POLLAUD. — Die Wassermannsche Serumreaktion auf syphilis, *Mitt. d. Ver. d. Aerzte in Steiermark. Graz.*, 1908, 289-295.
- PORGÈS. — *Berl. Klin. Woch.*, 1907, n° 50.
— Soc. de méd. int. de Vienne, 30 janvier 1908.
— *Wien. Klin. Woch.*, 1908, n° 6.
— *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 15.
— Zur Serodiagnostik der Lues mittels Ausflockung. *Verhandl. d. Kong. f. med. Wiesb.*, 1908, p. 197-240.
- PORGÈS et MEIER. — Du rôle des lipoides dans la réaction de Wassermann. *Berl. Klin. Woch.*, av. 1908.
- POTZEL. — *Wien. Klin. Woch.*, 1907, nos 46 et 50.
- PURKHAEUER. — *Munch. med. Woch.*, 1909, n° 14, p. 600.
- QUEYRAT. — La syphilis dite maligne précoce est-elle de la syphilis? *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 24 juil. 1908, n° 27, p. 147.

- RAJAT. — Le séro-diagnostic de la syphilis, *Centr. pharmac. et med. Gaunat.*, 1908-1909, XIV, p. 36-39.
- RAVAUT (P.). — Le liquide céphalo-rachidien au cours de la syphilis héréditaire et acquise, *Rev. de méd. interne et de thérapeutique*, juin 1909.
- RAVAUT et PONSELLE. — Contribution à l'étude clinique et bactériologique des lésions encéphalo-méningées chez les nouveau-nés syphilitiques, *Soc. méd. des hôp.*, juillet 1906.
- RAVIART. — C. R. Soc. biol., LXIV, 7 mars 1908.
- Aliénation mentale et réaction de Wassermann, *Presse médicale*, 2 septembre 1908.
- RAVIART, BRETON et PETIT. — Recherches sur la réaction de Wassermann chez 400 aliénés, *Soc. biol.*, février 1908.
- RÉJIS. — Paralyse générale juvénile, *Encéphale*, n° 2, février 1909.
- REICHE et MÜLLER. — *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 43.
- RICKLIN. — Le séro-diagnostic de la syphilis, *Rev. int. de clinique et de therap.*, 1908, nos 3, 4, 5.
- RIECKE. — Ueber die Bedeutung der Wassermannschen seroreaktion für die Klinik, *Munch. med. Woch.*, 1909, n° 2.
- ROLLY. — Die Wassermannsche seroreaktion bei Lues und anderen Infektions Krankheiten, *Munch. med. Woch.*, 1909, n° 62.
- ROGER et SABARÉANU. — Soc. méd. des hôp. de Paris, 1910, p. 31.
- RONDONI. — *Berl. Klin. Woch.*, 1908, XLV, 1968-1971.
- ROMME. — La réaction de Wassermann en chirurgie, *Presse médicale*, 6 mars 1909, p. 165.
- Le contrôle du traitement spécifique par la réaction de Wassermann, *Presse médicale*, 1909, n° 35, p. 306.
- ROSTAINE. — La syphilis acquise chez les hérédo-syphilitiques, thèse de Paris, 1905.
- ROUBINOVITCH et LEVADITI. — Rôle de la syphilis dans l'étiologie de la démence précoce, *C. R. Soc. de biol.*, 1909, p. 880.
- SABARÉANU. — Chancres syphilitiques successifs, thèse de Paris, 1905.
- SACHS. — *Berl. Klin. Woch.*, 1905, n° 44.
- *Berl. Klin. Woch.*, 1906, n° 3.
- *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 10.

SACHS et ALTMANN. — Influence de la réaction sur l'apparition de la fixation du complément dans la syphilis, *Berlin. Klin. Woch.*, av. 1908.

— Ueber die Wassermannsche Serodiagnostik der Syphilis, *Deuts. med. Woch.*, Leipzig, u. Berlin, 1908, XXXIV, p. 529.

SACHS et RONDONI. — Théorie et pratique de la réaction de Wassermann, *Zeitsch.*, 1908.

SABRAZÈS (I). — Note sur une méthode simple de fixation du complément dans la syphilis, *The Lancet*, 22 janvier 1910, n° 4508, p. 232.

SALMON. — Syphilis héréditaire sans signe cliniquement appréciable Séro-réaction positive, Soc. de l'int. Bordeaux, février 1909.

SCHALEK. — Serum diagnosis of syphilis, *M. Rev. Omaha*, 1908, p. 616-619.

SCHATILOW et ISABOLINSKI. — Recherches sur la réaction de Wassermann-Neisser. Brucke dans la syphilis, *Vratschbaaja Gasetta*, 1908, n° 51.

SCHEIDEMANDEL. — Ueber die Wassermannsche Serodiagnostik der Lues, *Münch. med. Woch.*, 1908, p. 2017.

SCHOONHEID. — De Serodiagnostik der Syphiis en heare waarde von de praktijk, *Med. Weeb. Amst.*, 1908-1909.

SCHUTZE. — *Berl. Klin. Woch.*, 1907, n° 5, p. 126.

SELIGMANN. — *Berl. Klin. Woch.*, 1907, n° 32.

— Zur Kenntniss der Wassermannischen Reaktion, *Zeitschr.*, janv. 1909.

SELIGMANN et BLUME. — *Berl. Klin. Woch.*, 1909, p. 1116.

SCHILLING u. HOESSLIN. — Trypanosomen Infektionen und Komplementbildung, *Deuts. med. Woch.*, août 1908, p. 1422.

SHISHKINA-JAVEIN (M^{me}). — Serum diagnosis of syphilis, *Russk. Vrach. St-Petersb.*, 1908, VII, 641-645.

SIMONELLI. — La cornée syphilitique du lapin dans la réaction de Wassermann, 1908.

SLATINEANO et DANIELOPOL. — Réaction de fixation avec le sérum et le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de lè-

- pre en présence de l'antigène syphilitique, Soc. de biol., octobre 1908.
- Fixation de l'alexine essayée avec le sérum et le liquide céphalo-rachidien des lépreux en présence de la lécithine comme antigène, Soc. de biol., janvier 1909.
- SORMANI. — Het wezen en de waarde van de serodiagnostische reactie by Lues van Wassermann Neisser und Bruck. Geneesk. Courant, Amst., 1908, p. 343.
- Evaluation quantitative des modifications syphilitiques du sérum au moyen de la réaction de Wass. Neisser et Brucke, *Archiv. f. dermat. und syphil.*, t. XCVIII, 1909, p. 73.
- SOUTZO (fils). — Les nouvelles données relatives à la séro-réaction de la syphilis dans la paralysie générale par la méthode de Wassermann, *Ann. méd. psychol.*, Paris, 1908, VIII, p. 52-68.
- SPIEGLER. — Soc. de méd. int. de Vienne, 6 et 9 avril 1908.
- SPILLMANN et LAMY. — Sur l'interprétation d'une réaction de Wassermann négative chez un syphilitique, *C. R. Soc. biol.*, mars 1908.
- STERN. — *Deuts. med. Woch.*, 1908, n° 10.
- Zur technik der Wassermann Neisser Bruckschen Serodiagnostik der syphilis, *Munch. med. Woch.*, 1908, p. 1730-1733.
- SIERN (Margarett). — Procédé pour simplifier et rendre plus précis le séro-diagnostic de la syphilis, *Zeitschrift.*, fév. 1909
- STOPEZANSKI (J.). — Beobachtungen über die diagnose der syphilis ver mittels der Wassermannschen Reaktion, *Wien. Klin. Woch.*, 25 novembre 1909, n° 47, p. 1631.
- TAEGE (K.). — Die technik der Wassermann Neisser Bruckschen Serodiagnostik der syphilis, *Munch. med. Woch.*, 1908, p. 1730-1733.
- TERAZAWA. — Ueber die Serodiagnostik bei Syphilis, *Dermato. Urologische gesellschaft in Tokio*, 3 octobre 1908.
- *Japanische Zeitschrift für dermatologie und Urologie*, déc. 1908, p. 605.
- TERZAGHI. — Il valore pratico della sierodiagnosi nella sifilide, *Il polyclinico, sez. prat.*, 6 déc. 1908, p. 1547.

- THOMSEN et H. BOAS (Inst. seroth., Copenhague). — De la réaction de Wassermann dans la syphilis congénitale, *Berl. Klin. Woch.*, 1909, n° 12, p. 539.
- THOMSON (O.). — Wassermannsche Reaktion mit milch., *Berl. Klin. Woch.*, 1909, n° 46, p. 2052.
- TORDAY. — Réaction de Wassermann, *Budapesti Orvosi Vjsäg.*, 1908.
- TOWLE. — The serum diagnosis of syphilis, *Boston med. and Surg. Journal*, 8 et 15 octobre 1908, p. 474-502.
- TOYOSUMI (H.). — Nature des substances capables de fixer le complément au cours de la syphilis, *Wien. Klin. Woch.*, 1909.
- TSCHERNOGUBOW. — *Berl. Klin. Woch.*, 1908, p. 2017.
- *Deuts. med. Woch.*, 1909.
- UDO I. WILE. — Comparativ. Experiments on the Presence of Komplement Binding substances in the serum und Urine of syphilitics, *The Journal of the American med. Assoc.*, 3 oct. 1908.
- WASSERMANN. — De l'état actuel de la question du séro-diagnostic de la syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, déc. 1907.
- Ueber die Serodiagnostik der Syphilis, *Wien. Klin. Woch.*, 1908, XXI, p. 388.
- Ueber die Serodiagnostik der Syphilis und ihre praktische Bedeutung für die Medizin, *Wien. Klin. Woch.*, 1908, XXI, p. 475-748.
- Ueber die Serodiagnostik der Syphilis und ihre praktische Bedeutung für die Medizin, *Die Heilkunde*, oct. 1908.
- WASSERMANN et BRÜCK. — *Deuts. med. Woch.*, 1906, vol. XXXII, n° 12, p. 449.
- *Deuts. med. Woch.*, 1906, XXXII, n° 79, p. 745.
- WASSERMANN, NEISSER et BRUCKE. — Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis, *Deuts. med. Woch.*, mai 1906, et *Zeits. f. Hygiene*, 1906.
- WASSERMANN et PLAUT. — *Deuts. med. Woch.*, 1906, vol. XXXII, n° 44, p. 1762.
- WASSERMANN et PORCÈS. — Emploi des extraits alcooliques de foie comme antigènes dans le séro-diagnostic de la syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, déc. 1907.

- WASSERMANN et SEITZ. — De l'emploi de lécithines pour la préparation de toxines, *Deuts. med. Woch.*, déc. 1908.
- WECHSELMANN et MEIER. — Wassermannsche Reaktion in einem Falle von Lepra, *Deuts. med. Woch.*, 30 juil. 1908, p. 1340.
- WEIL et BRAUN (Inst. Hygiène, Université allemande, Prague). — De la présence d'anticorps dans la syphilis, le tabes et la paralysie, *Berl. Klin. Woch.*, 1907, 1570, 1574.
- Ueber die Entwicklung und den gegenwertigen Stand der Serodiagnostik gegenüber syphilis, *Berl. Klin. Woch.*, 1907, p. 1682.
 - Ueber die Entwicklung der Serodiagnostik bei Lues, *Wien. Klin. Woch.*, 1908, XXI, 624.
 - Ueber die Rolle der Lipoide bei der Reaktion auf Lues, *Wien. Klin. Woch.*, 30 janv. 1908, n° 5.
 - Ueber die positive Wassermann, Neisser, Brucksche Reaktion, bei nichtluetischen Erkrankungen, *Wien. Klin. Woch.*, 1908, XXI, 938-940.
- WEINBERG et PARVU. — Réaction de Bordet-Gengon dans les helminthiases, *Soc. de biol.*, 1908, p. 298.
- WEYGANDT. — *Deut. med. Woch.*, 1907, p. 12-29.
- WERNIC. — *Gaz. lek. Warszowa*, 1909, p. 99-135.
- WIDAL et LE SOURD. — Existence de la sensibilisatrice dans le sérum des typhiques, *Soc. méd. des hôpit.*, juin 1901, et thèse Le Sourd, 1902.
- WILE. — Comparative experiments on the presence of complement binding substances in the serum and urine of syphilitics, *Journal of the american Medical Association*, 3 oct. 1908, p. 1142.
- WOLF. — De serologische diagnose van de syphilis, *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. Amst.*, 1908, p. 1761-1776.
- WOLF-EISNER. — Die vitale Antikörperreaktion im Vergleich zur Komplement bindungs methode bei Tuberculose und syphilis Mittheilung, *Med. Klin. Berl.*, 1908, IV, p. 370.
- WOLFENSPERGER. — Over verschillende methoden der Serodiagnostik van syphilis, *Geneesk. Courant. Amst.*, 1908, p. 271-273.
- WOLFSOHN. — Die Verwendung der Serodiagnostik in der praktischen Chirurgie, *Berl. Woch.*, mars 1909.

- ZABOLOTNY. — Centr. f. Bakteriolog., 1907, n° 44.
- ZALLA. — La precipitazione della lecitina nella sierodiagnosi della sifilide e della affezioni metazifilitiche, *Rivista di Patologica nervosa e mentale*, sept. 1908, p. 385.
- ZEISSLER. — Quantitative Hemmungskörper bestimmung bei der Wassermannschen Reaktion, *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 44, p. 1969.
- Die Wassermannsche Reaktion bei Scarlach., *Bul. Klin. Woch.*, 1908, n° 42.
- Der gegenwaertige Stand der Pathologie und Therapie der Syphilis, *Wien. Klin. Woch.*, 1908.
- ZELENEFF. — Negative side of Wassermann's Reaktion. Russk. I. *Kozhn. û. Ven. Policzn. Kharkow*, 1908, p. 247-255.
-

9264 — IMPRIMERIES RÉUNIES, 8, RUE RACHAIS — LYON
